

**PCT**

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/37061
C07C 311/08, C07D 217/02, 217/04, A61K 31/18, C07D 209/44, 213/76, 215/26, C07C 311/10, 309/80, 309/82, 43/275, 217/90, C07D 275/02, A61K 31/47, 31/40		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. August 1998 (27.08.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/00716		
(22) Internationales Anmeldedatum: 10. Februar 1998 (10.02.98)		
(30) Prioritätsdaten: 197 06 902.9 21. Februar 1997 (21.02.97) DE 197 40 785.4 17. September 1997 (17.09.97) DE		Haan (DE). SPREYER, Peter [DE/DE]; Stoffeler Broich 5, D-40225 Düsseldorf (DE). VÖHRINGER, Verena [DE/DE]; Am Hochsitz 17, D-42113 Wuppertal (DE). SCHUHMACHER, Joachim [DE/DE]; Am Ringelbusch 12b, D-42113 Wuppertal (DE). ROCK, Michael-Harold [GB/DE]; Mündelstrasse 10, D-51065 Köln (DE). HORVATH, Ervin [DE/DE]; Theodor-Storm-Strasse 4, D-51373 Leverkusen (DE). FRIEDL, Arno [DE/DE]; Im Hilgersfeld 53, D-51427 Bergisch Gladbach (DE). MAULER, Frank [DE/DE]; Stargarder Strasse 8, D-51491 Overath (DE). DE VRY, Jean-Marie-Viktor [BE/DE]; Adelenhof 36, D-51503 Rösrath (DE). JORK, Reinhard [DE/DE]; Kolberger Strasse 13, D-51491 Overath (DE).
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).		
(72) Erfinder; und		(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).
(75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): MITTENDORF, Joachim [DE/DE]; Wildsteig 30a, D-42113 Wuppertal (DE). DRESSEL, Jürgen [DE/DE]; Tuchstrasse 48, D-42477 Radevormwald (DE). MATZKE, Michael [DE/DE]; Am Ringelbusch 15, D-42113 Wuppertal (DE). KELDENICH, Jörg [DE/DE]; Damaschkeweg 49, D-42113 Wuppertal (DE). MOHRS, Klaus-Helmut [DE/DE]; Wildsteig 24, D-42113 Wuppertal (DE). RADDATZ, Siegfried [DE/DE]; Jakob-Böhme-Strasse 21, D-51065 Köln (DE). FRANZ, Jürgen [DE/DE]; Scheidemannstrasse 21, D-42781		
(54) Title: ARYL SULFONAMIDES AND ANALOGUES THEREOF AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(54) Bezeichnung: ARYLSULFONAMIDE UND ANALOGA UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN		
(57) Abstract		<b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(57) Zusammenfassung		
		The present invention relates to novel aryl sulfonamides and analogues thereof, methods for producing same and their use in the treatment of neurodegenerative diseases, in particular the prophylaxis and treatment of neurodegenerative diseases, and notably for the treatment of cerebral stroke and craniocerebral trauma.
		Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arylethersulfonamide und Analoga, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Apoplexia Cerebri und Schädel-Hirn-Trauma.

21052  
# 20

***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

ARYLSULFONAMIDE UND ANALOGA UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON  
NEUROVEGETATIVEN ERKRANKUNGEN

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arylsulfonamide und Analoga, Verfahren  
5 zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Prophylaxe und Behandlung von  
neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Apoplexia  
Cerebri und Schädel-Hirn-Trauma.

10  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) und in geringem Maße auch  $\Delta^8$ -THC sind die  
biologisch aktiven Bestandteile in Extrakten der Pflanze Cannabis sativa (Mari-  
huana, Haschisch) und sind verantwortlich für die Effekte auf das menschliche  
Zentrale Nervensystem (ZNS). Potentielle historische und kontemporäre therapeu-  
tische Anwendungen von Cannabis-Präparaten umfassen u.a. Analgesie, Emesis,  
Anorexie, Glaukom und Bewegungsstörungen.

15 Bislang wurden zwei Subtypen von Cannabinoid-Rezeptoren und eine Spleiß-  
Variante identifiziert. Der CB1-Rezeptor (Nature 1990, 346, 561) und eine  
Spleiß-Variante CB1a (J. Biol. Chem. 1995, 270, 3726) sind überwiegend im Zen-  
tralen Nervensystem lokalisiert. Der CB2-Rezeptor wurde überwiegend im peri-  
pheren Gewebe, insbesondere in Leukozyten, Milz und Makrophagen gefunden  
(Eur. J. Biochem. 1995, 232, 54).

20 CB1 und CB2-Rezeptoren besitzen sieben Transmembranregionen und gehören zur  
Familie der G-Protein-Rezeptoren. Beide Rezeptoren sind negativ gekoppelt via  
G<sub>i</sub>/G<sub>o</sub>-Protein zur Adenylatcyclase und möglicherweise negativ gekoppelt zur  
präsynaptischen Freisetzung von Glutamat (J. Neurosci. 1996, 16, 4322). CB1-  
Rezeptoren sind darüberhinaus positiv gekoppelt mit Kalium-Kanälen sowie  
25 negativ gekoppelt mit N- und Q-Typ Calcium-Kanälen.

Vier Klassen von CB1-Rezeptor-Agonisten sind bisher bekannt: klassische Can-  
nabinoide, wie beispielsweise  $\Delta^9$ -THC, nichtklassische Cannabinoide, Aminoalkyl-  
indole und Eicosanoide. Zu den letzten gehört der allgemein akzeptierte endogene  
CB1-Rezeptor-Agonist Anandamid.

30 Außerdem ist bekannt, daß Apoplexia Cerebri eine Folge einer plötzlichen Durch-  
blutungsstörung eines menschlichen Gehirnbereichs mit nachfolgenden Funktions-  
ausfällen, mit entsprechenden neurologischen und/oder psychischen Symptomen  
ist. Die Ursachen für Apoplexia Cerebri können in Hirnblutungen (z.B nach einem

2

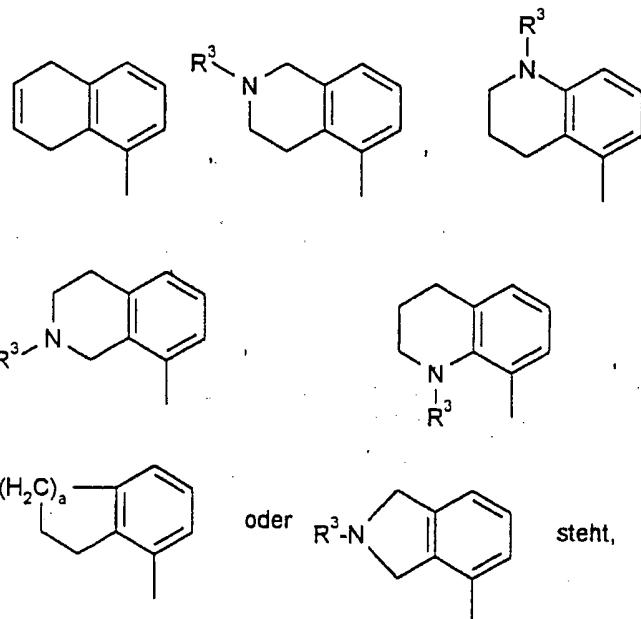
Gefäßriß bei Hypertonie, Arteriosklerose und Aneurysma) und Ischämien (z.B. durch eine Blutdruckabfallkrise oder Embolie) liegen. Die Funktionsausfälle im Gehirn führen zu einer Degeneration oder Abtötung der Gehirnzellen (Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1981, 1, 155; Chem. Eng. News 1996 (May 13), 41; Trends Pharmacol. Sci. 1996, 17, 227). Unter Schädel-Hirn-Trauma versteht man gedeckte und offene Schädelverletzungen mit Gehirnbeteiligung.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

10       $R^1$     für ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Aryl, Chinolyl, Isochinolyl oder für einen Rest der Formel



worin

a       eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

<sup>3</sup>  
R<sup>3</sup> Wasserstoff, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl bedeutet,

5

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10

Halogen, Carboxyl, Hydroxy, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel -(CO)<sub>b</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl, cyclo(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Benzoyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

oder

20

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere(s) Heteroatom(e) aus der Reihe S, O und/oder einen oder mehrere Rest(e) der Formel -NR<sup>8</sup> enthalten kann,

25

worin

R<sup>8</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl bedeutet,

4  
und

einer Gruppe der Formel -NR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>

worin

5 R<sup>6</sup> Wasserstoff, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl bedeutet,

R<sup>7</sup> Phenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen stehen,

10 D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)<sub>c</sub>- oder -N(R<sup>9</sup>)- steht,

worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R<sup>9</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl bedeutet,

15 G für zweifach gebundenes (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

20 Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy carbonyl,

sowie Gruppen der Formeln

-CO-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-(CO)<sub>f</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> und -OR<sup>16</sup>,

5

worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit  
5 dieser gleich oder verschieden sind,R<sup>12</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>6</sup> hat und mit dieser gleich  
oder verschieden ist,R<sup>13</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>7</sup> hat und mit dieser gleich  
oder verschieden ist,10 R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit  
dieser gleich oder verschieden sind,

oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel

-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> darstellen,

worin

15 g eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

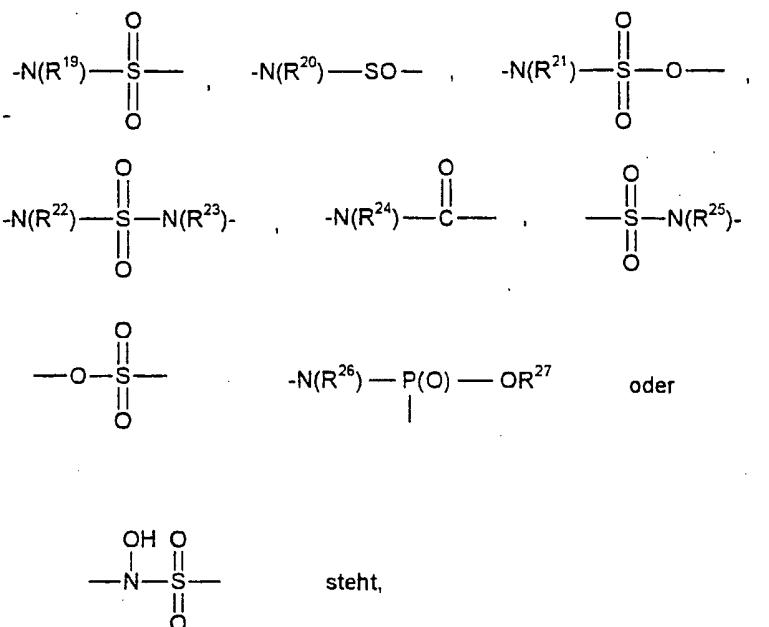
und

R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben  
und mit dieser gleich oder verschieden sind,R<sup>16</sup> (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl bedeutet,

20 L für einen Rest der Formel

-O-, -NH-,

6



wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und worin  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{23}$ ,  $\text{R}^{24}$ ,  $\text{R}^{25}$ ,  $\text{R}^{26}$  und  $\text{R}^{27}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )-Alkyl bedeuten,

5

oder

$\text{R}^{19}$  einen Rest der Formel  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  bedeutet,

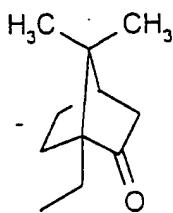
10  $\text{R}^2$  für ( $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ )-Aryl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino und ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-Alkyl,

oder

für den Rest der Formel

7

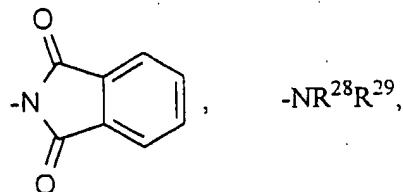


oder Morpholin steht, oder

für C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl steht, oder

für (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkinyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Azido, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, einem Rest der Formel



worin R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

15 Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>,

worin R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl bedeuten,

20 und einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls

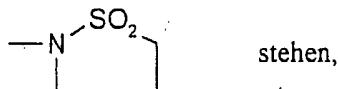
8

substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy und einer Gruppe der Formel  $-NR^{30}R^{31}$ ,

oder

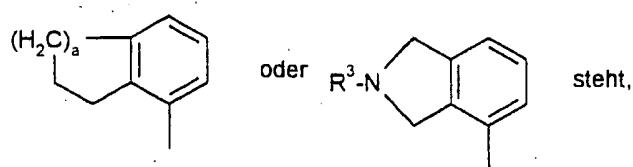
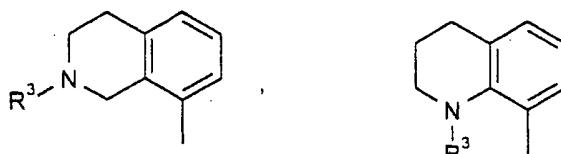
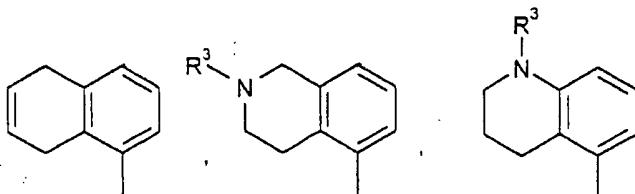
L und R<sup>2</sup> gemeinsam für einen Rest der Formel



und deren Salze.

10 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

$R^1$  für Phenyl, Naphthyl, Chinolyl, Isochinolyl oder für einen Rest der Formel



wörin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R<sup>3</sup> Wasserstoff, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Carboxyl, Hydroxyl, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-

10 Alkoxy carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen;

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino,

Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel -(CO)<sub>b</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Acyl, cyclo(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Benzoyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist, bedeuten,

20 oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin-, Piperidin- oder N-Methylpiperazinring bilden,

und

einer Gruppe der Formel -NR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>

10

worin

R<sup>6</sup> Wasserstoff, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Acyl bedeutet

und

5 R<sup>7</sup> Phenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)<sub>c</sub>- oder -NR<sup>9</sup>- steht,

10 worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R<sup>9</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Acyl bedeutet,

G für zweifach gebundenes Phenyl, Naphthyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy carbonyl, sowie Gruppen der Formeln

20 -CO-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-(CO)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> und -OR<sup>16</sup>,

worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

II

e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

5 R<sup>12</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>6</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R<sup>13</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>7</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

10 R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel

-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> darstellen,

worin

g eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

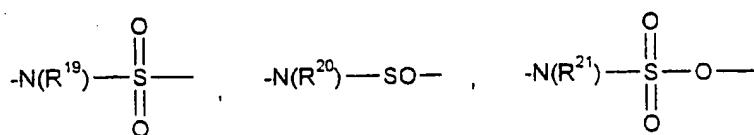
15 und

R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

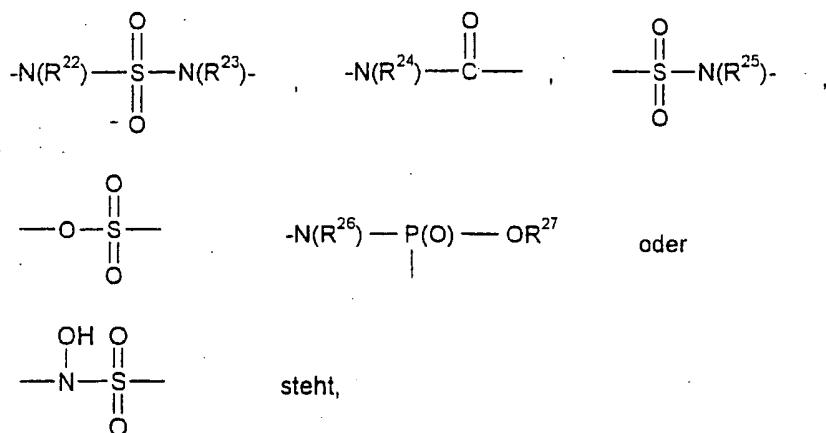
R<sup>16</sup> Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

20 L für einen Rest der Formel

-O-, -NH-,



12.



wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

5 und

worin

$\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{23}$ ,  $\text{R}^{24}$ ,  $\text{R}^{25}$ ,  $\text{R}^{26}$  und  $\text{R}^{27}$  gleich oder verschieden sind  
und Wasserstoff oder ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ )-Alkyl bedeuten,

oder

10  $\text{R}^{19}$  einen Rest der Formel  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  bedeutet,

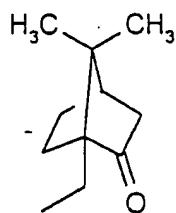
$\text{R}^2$  für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl oder Pyrimidyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

15 Halogen, Amino, Trifluormethyl, Nitro und ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )-Alkyl,

oder

für den Rest der Formel

13



oder für Morpholin steht,

oder

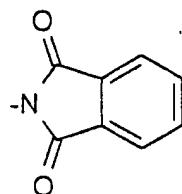
für Cyclopropyl, Cyclohexyl oder Cyclopentyl steht, oder

5

für ( $C_1$ - $C_{10}$ )-Alkyl, ( $C_2$ - $C_{10}$ )-Alkenyl oder ( $C_2$ - $C_{10}$ )-Alkinyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind die besteht aus:

10

Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_5$ )-Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy, einem Rest der Formel

und  $-NR^{28}R^{29}$ ,

worin

$R^{28}$  und  $R^{29}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  und  $R^5$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind.

15

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy und einer Gruppe der Formel  $-NR^{30}R^{31}$ ,

14

worin  $R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $C_1-C_4$ )-Alkyl oder ( $C_1-C_4$ )-Acyl bedeuten,

5

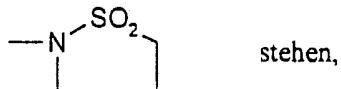
Pyridyl und Pyrimidyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogens, Nitro, Hydroxy, ( $C_1-C_4$ )-Alkyl, ( $C_1-C_4$ )-Alkoxy und einer Gruppe der Formel  $-NR^{30}R^{31}$ ,

worin  $R^{30}$  und  $R^{31}$  wie oben definiert sind,

oder

10      L und  $R^2$  gemeinsam für einen Rest der Formel

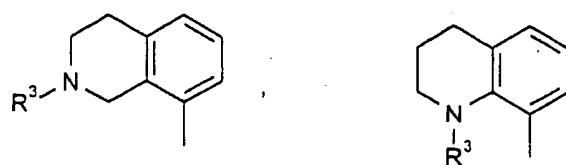
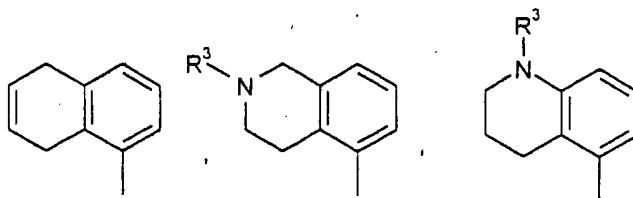


und deren Salze.

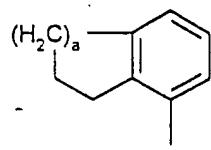
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

$R^1$  für Phenyl, Naphthyl, Chinolyl, Isochinolyl oder für einen Rest der Formel

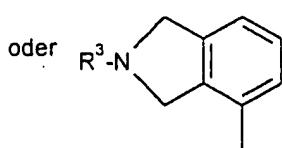
15



15



oder



steht,

worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R<sup>3</sup> Wasserstoff, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Acyl bedeutet,

5

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10

Chlor, Fluor, Carboxyl, Hydroxyl, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Chlor, Methylsulfonyloxy oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel -(CO)<sub>b</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>

worin

15

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Acyl, cyclo(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl, Benzoyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylamino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

20

oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin-, Piperidin- oder N-Methylpiperazinring bilden,

16

und

einer Gruppe der Formel -NR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>

worin

5 R<sup>6</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Acyl bedeutet,

und

R<sup>7</sup> Phenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl stehen,

10 D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)<sub>c</sub>- oder -NR<sup>9</sup>- steht,

worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R<sup>9</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Acyl bedeutet,

15 G für zweifach gebundenes Phenyl, Naphthyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

20 Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, Hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy carbonyl, sowie Gruppen der Formeln

-CO-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-(CO)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>OH und -OR<sup>16</sup>,

17

worin

d eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

5 R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeuten,R<sup>12</sup> Wasserstoff bedeutet,R<sup>13</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,10 R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind oder einen Rest der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> bedeuten,

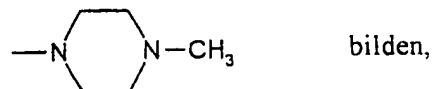
worin

g eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

und

R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

15 oder

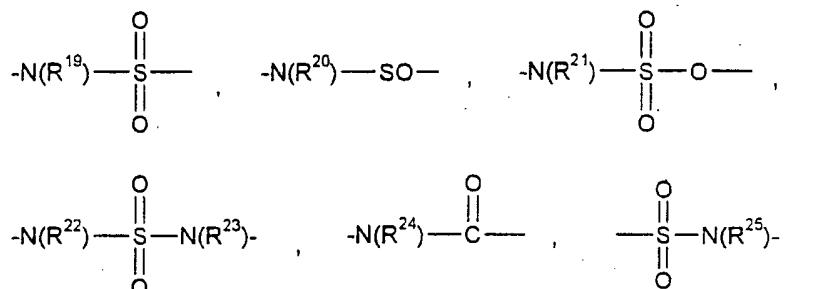
R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Rest der Formel

bilden,

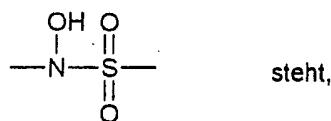
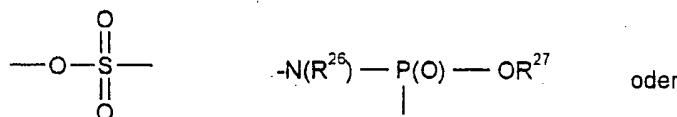
R<sup>16</sup> Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

L für einen Rest der Formel

-O-, -NH-,



5



wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und

worin

10  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$  und  $R^{27}$  gleich oder verschieden sind  
und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

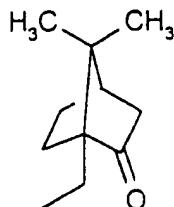
oder

R<sup>19</sup> einen Rest der Formel -SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> bedeutet,

15 R<sup>2</sup> für Phenyl, Furyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl,

19  
oder

für den Rest der Formel



oder Morphin steht,

oder

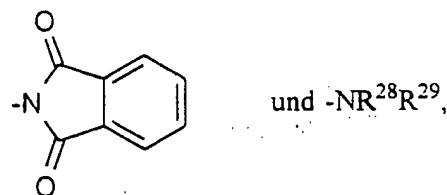
5

für Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder

für ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkenyl oder ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkinyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10

Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Perfluoralkoxy, Trifluormethyl-substituiertem ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy, einem Rest der Formel



und  $-NR^{28}R^{29}$ ,

worin

15

$R^{28}$  und  $R^{29}$  Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

Phenyl, Pyridyl und Pyrimidyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

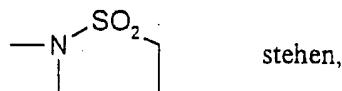
20

Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Hydroxy, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy und einer Gruppe der Formel  $-NR^{30}R^{31}$ ,

worin  $R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Methylcarbonyl bedeuten,

5      oder

L und R<sup>2</sup> gemeinsam für einen Rest der Formel

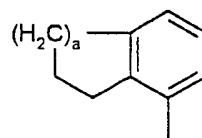
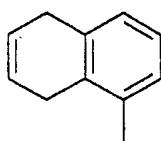


und deren Salze.

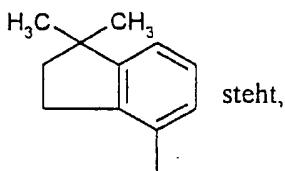
Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel (I),

10      worin

R<sup>1</sup>      für ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Aryl, Chinolyl oder für einen Rest der Formel



oder



steht,

worin

a      eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

15      und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit 1 bis 3, gleichen oder verschiedenen Substituenten, gegebenenfalls geminal, substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

2.]

Halogen, Carboxyl, Hydroxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy-carbonyl, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, das seinerseits durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel  $-(CO)_b-NR^4R^5$ ,

5

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl bedeuten,

und

10

einer Gruppe der Formel  $-NR^6-SO_2-R^7$

worin

$R^6$  Wasserstoff, Phenyl oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl bedeutet,

$R^7$  Phenyl oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl bedeutet,

15

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel  $-S(O)_c-$  oder  $-NH-$  steht,

worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

20

G für zweifach gebundenes ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem

22

bis drei, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

5

Hydroxy, Carboxyl, Halogen, ( $C_1-C_6$ )-Alkyl, Hydroxy( $C_1-C_6$ )alkyl, ( $C_1-C_6$ )-Alkoxy, ( $C_1-C_6$ )-Alkoxycarbonyl, sowie Gruppen der Formeln

-CO-O-( $CH_2$ )<sub>d</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup> und -CO-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>

worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

10

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R<sup>12</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>6</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R<sup>13</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>7</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

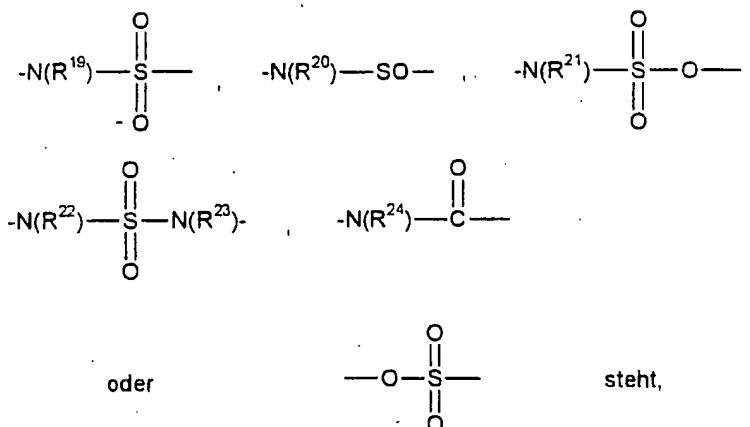
15

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S und O oder eine Gruppe der Formel -NH- enthalten kann,

20

L für einen Rest der Formel

## 23

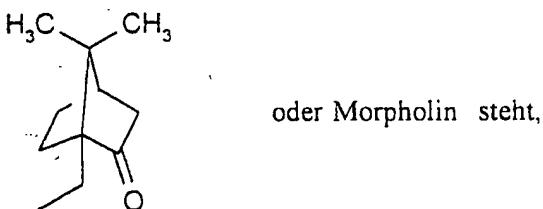


wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und worin R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten,

5 R<sup>2</sup> für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert ist,

R<sup>2</sup> für den Rest der Formel

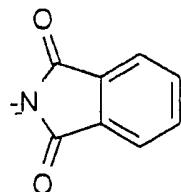


oder

10 für Perfluoralkyl mit bis zu 12 Fluoratomen steht, oder

für (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkinyl steht, die gegebenenfalls mit Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido oder durch einen Rest der Formel

24

oder  $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$  substituiert sind,

worin  $\text{R}^{28}$  und  $\text{R}^{29}$  die oben angegebene Bedeutung von  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

und/oder gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen  
5 aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, die ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Hydroxy,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy oder durch eine Gruppe der Formel  $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$  substituiert sein können,

10 worin  $\text{R}^{30}$  und  $\text{R}^{31}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl oder  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Acyl bedeuten,

$\text{L}$  und  $\text{R}^2$  gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen,

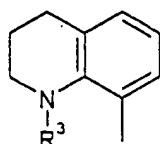
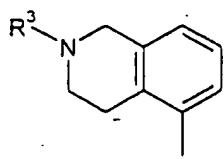
und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I),

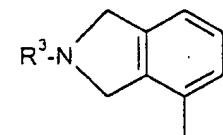
15 worin

$\text{R}^1$  für Naphth-1-yl, gegebenenfalls substituiert durch  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl substituiert mit Hydroxy,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Acylamino, Amino oder  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy, Indan-4-yl, substituiert durch Hydroxy( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-Alkyl,

für einen Rest der Formel

*25*

oder



steht,

worin

$R^3$  ( $C_1-C_6$ )-Alkyl ist,

E und A für eine Bindung stehen,

5 D für ein Sauerstoffatom stehen,

G für 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen oder 2,5-Pyridylen steht, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

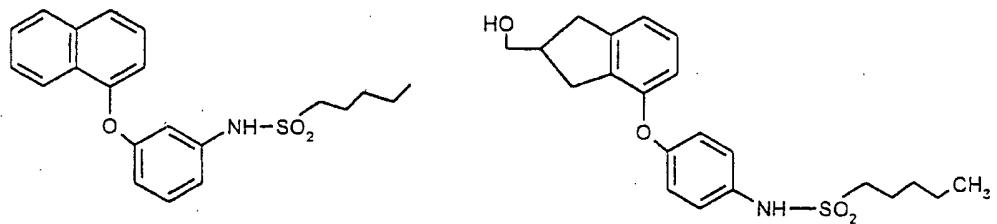
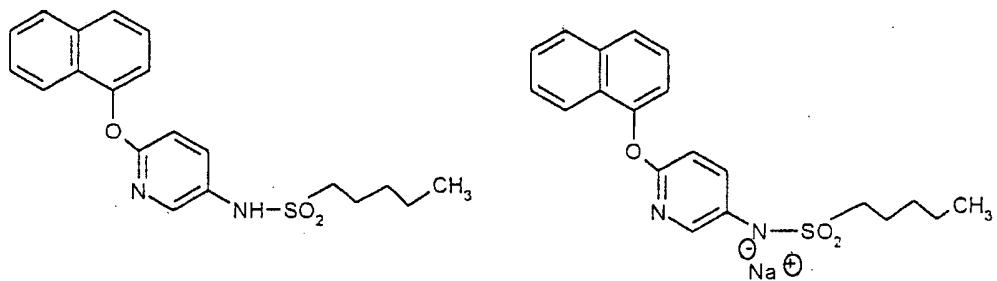
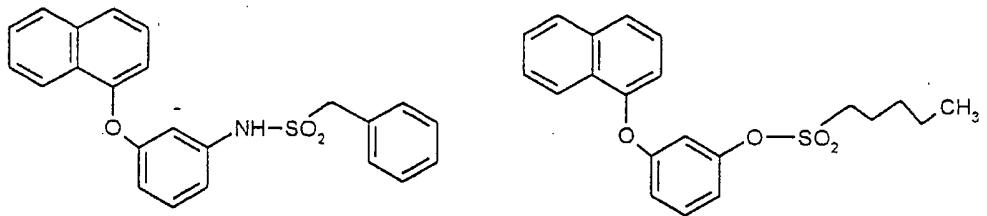
L für einen Rest der Formel  $-NH-SO_2-$  oder  $-O-SO_2-$  steht und

10  $R^2$  für ( $C_1-C_6$ )-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl, durch einen Rest der Formel  $-O-CH_2-CF_3$  oder durch Phenyl oder durch Pyridyl substituiert ist, die ihrerseits durch Brom oder Chlor substituiert sein können,

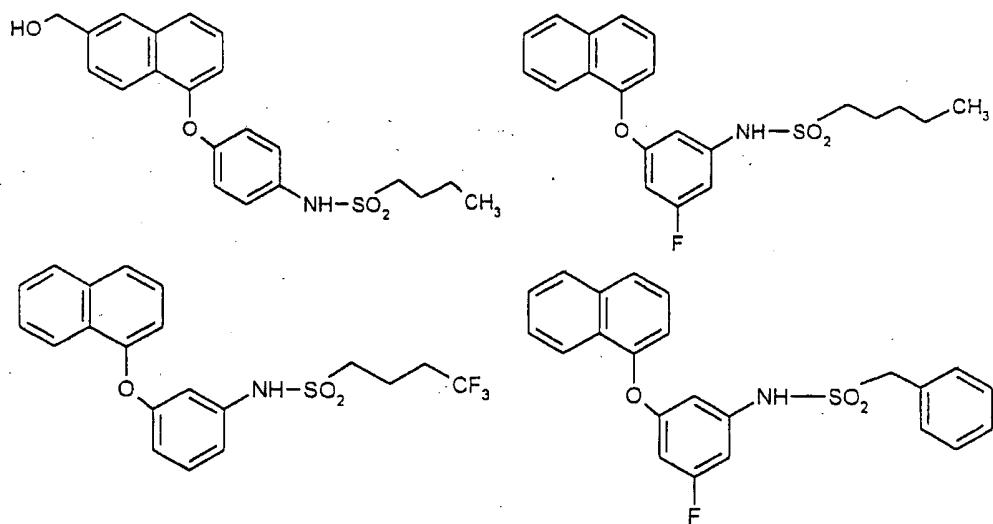
und deren Salze.

Insbesondere seien folgende ganz besonders bevorzugte Verbindungen genannt:

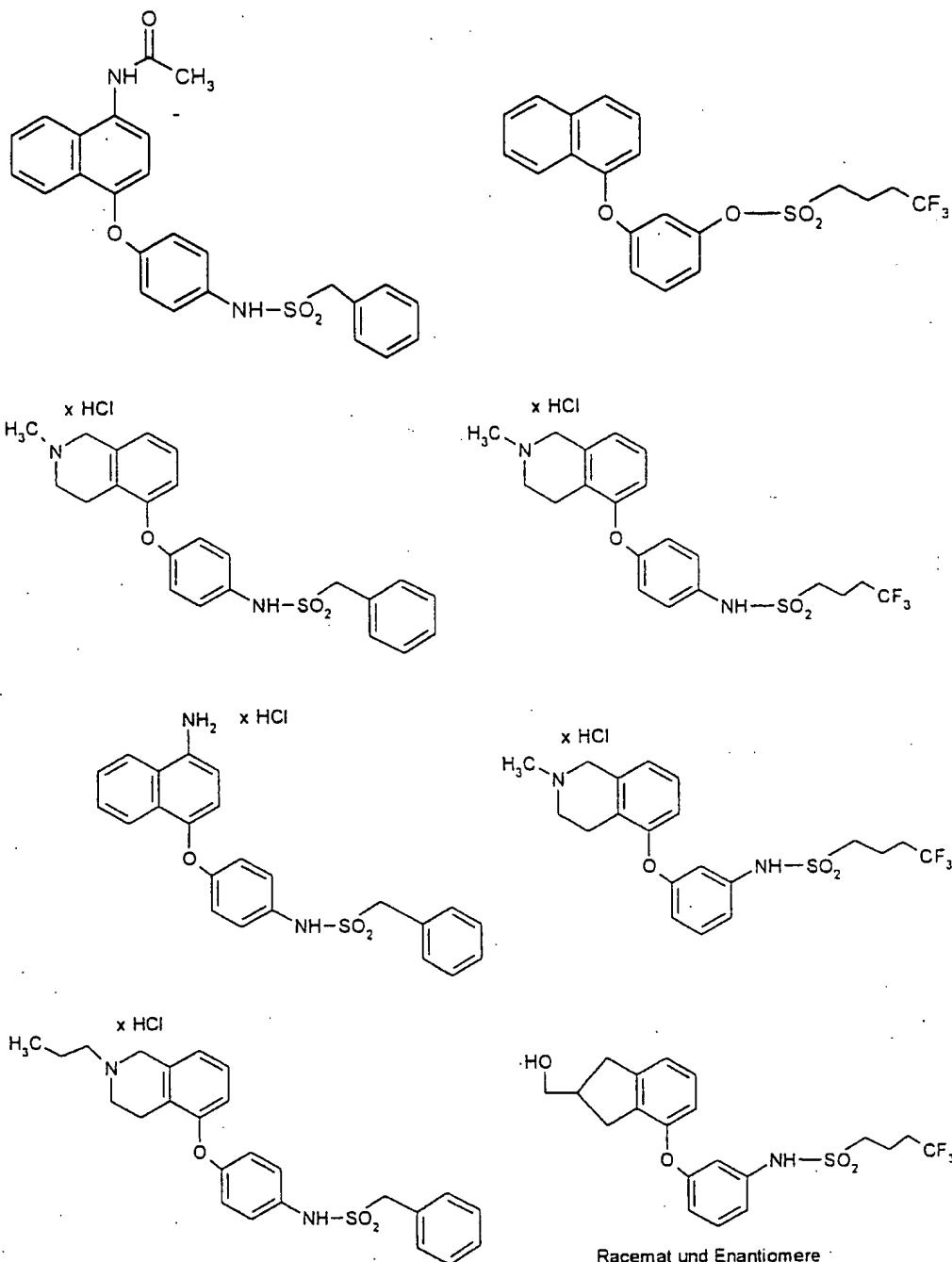
26



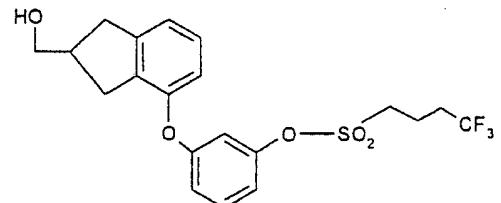
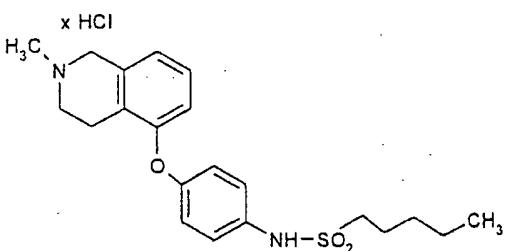
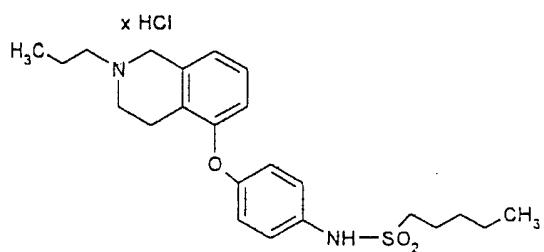
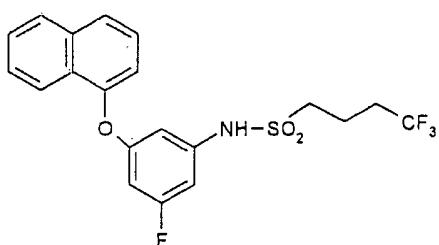
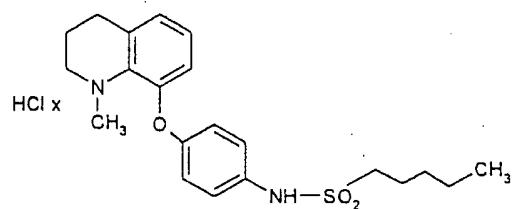
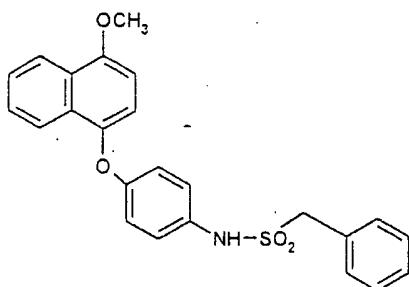
Racemat und Enantiomere



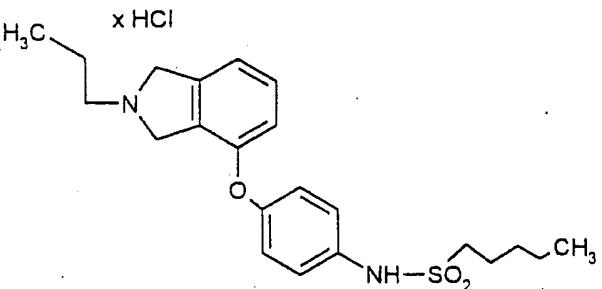
27



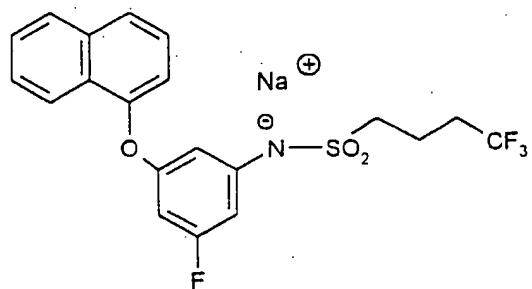
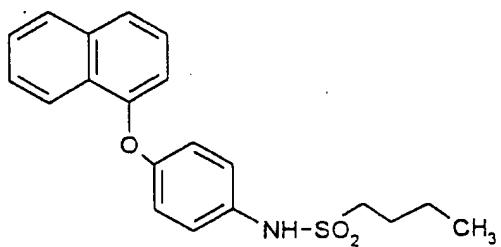
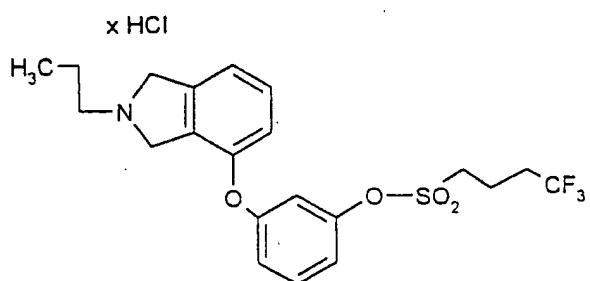
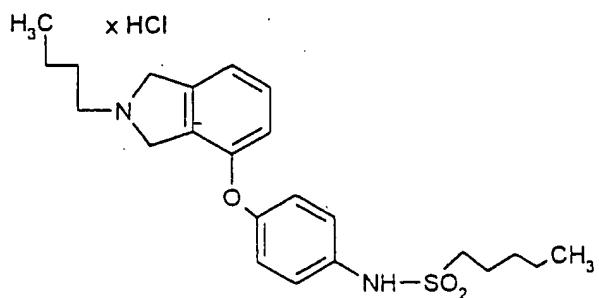
28



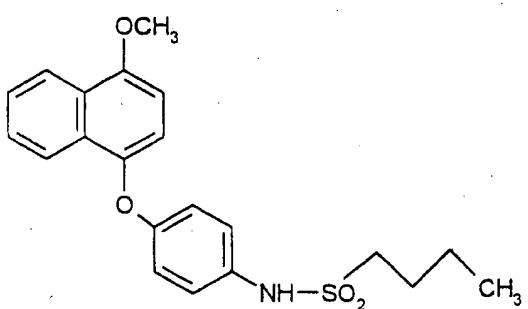
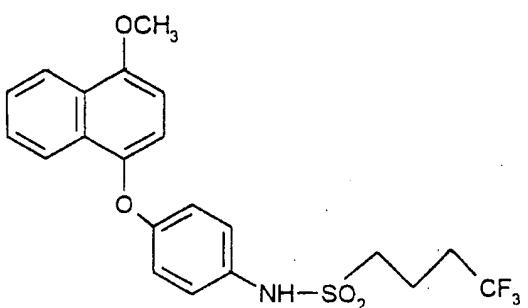
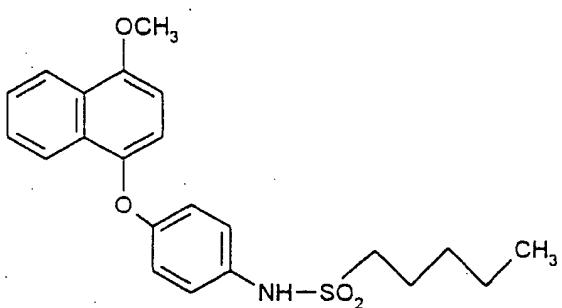
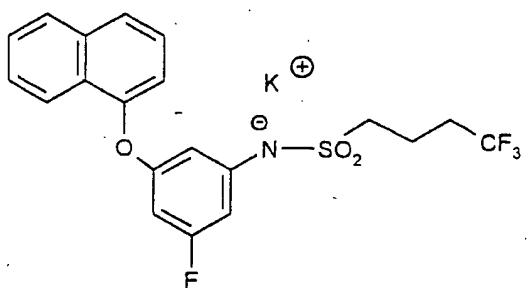
Racemat und Enantiomere



29



30



- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze vorliegen.  
Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder  
Säuren genannt.

## 31

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoësäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch Ammoniumverbindungen, die durch Überführung der freien Amine mittels Alkylierung hergestellt werden können.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im allgemeinen die folgende Bedeutung:

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl genannt.

Bevorzugt ist (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, z.B. Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl.

(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkenyl stehen im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 6 und 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Bevorzugt ist der Niederalkylrest mit 2 bis 4 und 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Besonders bevorzugt ist ein Alkenylrest mit 2 bis 3 und 2 bis 8 Kohlenstoffatomen und einer Dop-

pelbindung. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl und Isooctenyl genannt.

(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkinyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten  
 5 Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit  
 2 bis 12 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder  
 zwei Dreifachbindungen. Bevorzugt ist der Niederalkylrest mit 2 bis etwa 10  
 10 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung. Besonders bevorzugt ist ein  
 Alkylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung. Beispiels-  
 weise seien Acetylen, 2-Butin, 2-Pentin und 2-Hexin genannt.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten  
 15 Substituenten für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 6 Kohlen-  
 stoffatomen, die über eine Carbonylgruppe gebunden sind. Bevorzugt sind Alkyl-  
 reste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen. Ganz besonders bevorzugt sind beispiels-  
 weise Alkylreste mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt:  
 Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und  
 Isobutylcarbonyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten  
 20 Substituenten für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder  
 verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist  
 Niederalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein  
 Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy,  
 Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy,  
 Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt.

25 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

Alkyl steht hierbei für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest  
 mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt wird Niederalkoxycarbonyl mit 1 bis 4

## 33

Kohlenstoffatomen im Alkylteil. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxycarbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

5 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

10 cyclo(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)Acyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für Cyclopropylcarbonyl, Cyclobutylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl oder Cyclohexylcarbonyl.

15 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

20 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Perfluoralkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 3 bis 13 Fluoratomen. Bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 3 bis 9 Fluoratomen.

25 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-partiell fluoriertes Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 3 bis 5 Fluoratomen. Bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 3 Fluoratomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der durch Trifluormethyl substituiert ist.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

30 Aromatische, gesättigte und ungesättigte Heterocyclen stehen im Rahmen der Erfindung in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten im allgemeinen für einen 5- bis 7-gliedrigen oder 5- bis 6-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten und der gegebenenfalls auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Pyrimidyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Furyl, Morpholinyl, Piperidyl und Piperazinyl.

## 34

Abgangsgruppen im Sinne der Erfindung sind Gruppen, die in einer nukleophilen Substitution durch ein Nukleophil ersetzt werden können (Streitwieser, A., Jr.; Heathcock, C.H. Organische Chemie, Verlag Chemie, 1980, S. 169ff.). Bevorzugte Abgangsgruppen sind Halogenide und Sulfonsäureester/-anhydride. Eine besonders bevorzugte Abgangsgruppe ist Chlorid.

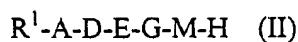
(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Keton steht im Rahmen der Erfindung für ein gesättigtes oder ungesättigtes Keton mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Aceton, Butanon, But-1-en-3-on, But-1-in-3-on, Pentan-3-on, Pentan-2-on, Pent-1-en-3-on, Pent-1-in-3-on, Penta-1,4-dien-3-on, 3-Methylbutan-2-on, Cyclopropylmethylketon, Cyclopentanon, Hexan-2-on, Hexan-3-on, Cyclohexanon, 2-Methylcyclopentanon, 2-Ethylcyclobutanon.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Aldehyd steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder ungesättigten Aldehyd mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Butyraldehyd, Isobutyraldehyd, Cyclopropylcarbaldehyd, But-2-enal, But-2-inal, Pentanal, Isopentanal, Pivaldehyd, Cyclobutylcarbaldehyd, 2-Methylcyclopropylcarbaldehyd, Pent-2-enal, Pent-4-enal, Hexanal, 2-Cyclobutylacetaldehyd.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

## 35

$R^1$ , A, D, E und G die im Anspruch I angegebene Bedeutung haben und

M für Sauerstoff oder  $-N(R^{32})-$  steht und

$R^{32}$  Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl ist,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

5  $R^{33}-Q-R^2$  (III)

in welcher

$R^2$  die im Anspruch I angegebene Bedeutung hat,

$R^{33}$  für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Iod steht,

10 Q für einen Rest der Formel  $-SO_2^-$ ,  $-SO-$ ,  $-CO-$ ,  $-P(O)(OR^{27})-$  oder eine Einfachbindung steht,

worin

$R^{27}$  die oben angegebene Bedeutung hat,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

$R^1-A-D-E-G-M-Q-R^2$  (Ia)

15 in welcher

$R^1$ , A, D, E, G, M, Q und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden

oder

20 [B] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

36

zunächst mit Chlorsulfonsäuretrialkylsilylester, vorzugsweise Chlorsulfonsäuretrimethylsilylester, umgesetzt werden, mit einer Säure versetzt werden und dann mit einem Chlorierungsmittel, vorzugsweise Phosphorpentachlorid, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)

$$5 \quad R^1-A-D-E-G-M-SO_2-Cl \quad (IV)$$

in welcher

$R^1$ , A, D, E, G und M die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

H-T-R<sup>2</sup> (V)

10 in welcher

$R^2$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

T für Sauerstoff oder Stickstoff steht,

### zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

$$R^1-A-D-E-G-M-SO_2-T-R^2 \quad (Ib)$$

15 in welcher

$R^1$ , A, D, E, G, M, T und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln in Anwesenheit von  $\text{BzI-NEt}_3^+\text{Cl}^-$  und einer Base, umgesetzt werden

oder

## 20 [C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

$$R^1-A-D'-H \quad (VI)$$

37

in welcher

R<sup>1</sup> und A die oben angegebene Bedeutung haben und

D' für Sauerstoff, Schwefel oder -N(R<sup>9</sup>)- steht und

R<sup>9</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

5 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

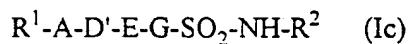


in welcher

E, G und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und

10 R<sup>34</sup> für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic)



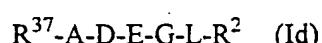
in welcher

R<sup>1</sup>, A, D', E, G und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

15 umgesetzt werden,

oder

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)

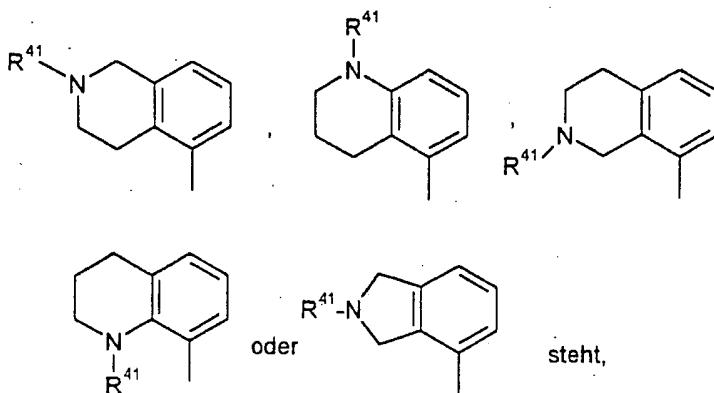


in welcher

28

A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und

R<sup>37</sup> für einen Rest der Formel



worin

5      R<sup>41</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,

mit Chlorameisensäureester, vorzugsweise Chlorameisensäure-1-(1-chlor)ethylester oder Chlorameisensäuremethylester, und anschließend mit Alkoholen, bevorzugt Methanol, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

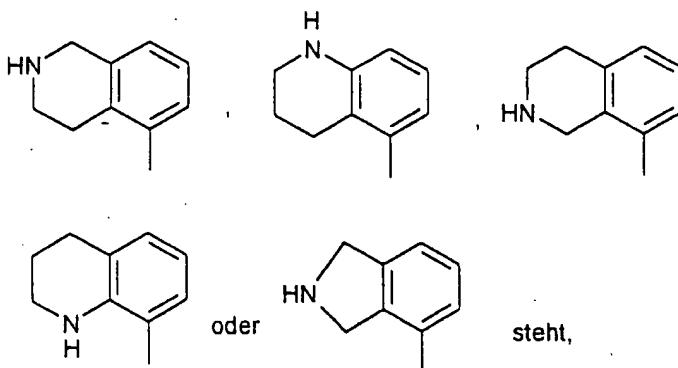
10      R<sup>38</sup>-A-D-E-G-L-R<sup>2</sup>      (Ie)

in welcher

A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und

R<sup>38</sup> für einen Rest der Formel

39

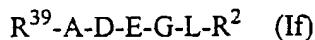


umgesetzt werden

oder

## [E] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

5 mit ( $C_1$ - $C_6$ )-Ketonen oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Aldehyden in Gegenwart eines Reduktionsmittels, vorzugsweise Natriumcyanoborhydrid, gegebenenfalls in der Gegenwart einer Säure zu Verbindungen der allgemeinen Formel (If)



in welcher

10 A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und

R<sup>39</sup> für (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,

umgesetzt werden

oder

[F] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



- 40 -

in welcher

$R^3$  die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat,

$R^{35}$  für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen steht,

5 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ig)

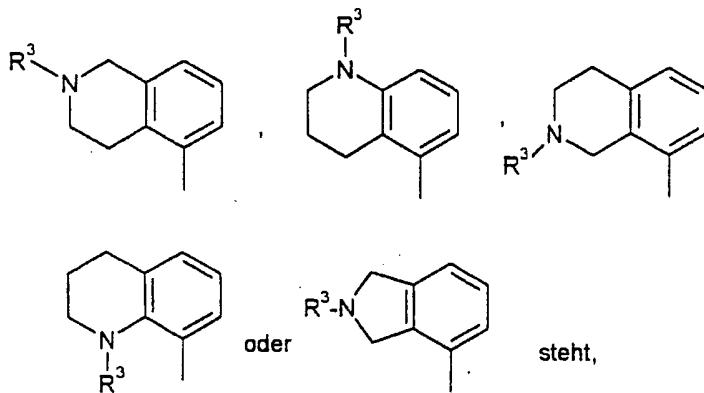
$R^{40}-A-D-E-G-L-R^2$  (Ig)

in welcher

A, D, E, G, L und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$R^{40}$  für einen Rest der Formel

10



worin

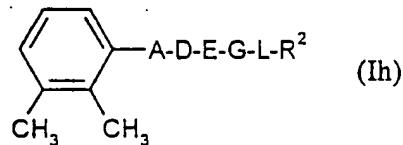
$R^3$  die oben angegebene Bedeutung hat,

umgesetzt werden,

oder

15 [G] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ih)

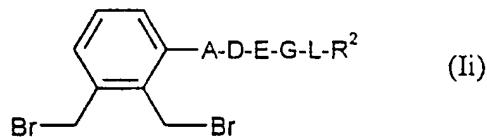
41



in welcher

A,D,E,G,L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

5 durch radikalische Bromierung, beispielsweise mit N-Bromsuccinimid, in einem inerten Lösungsmittel in Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

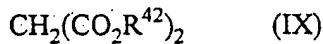


in welcher

A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

übergeführt werden,

10 und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formeln (IX) oder (X)



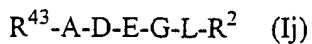
in welchen

R<sup>42</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht und

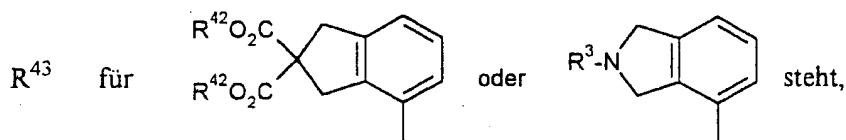
15 R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ij)

42



in welcher

A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben genannte Bedeutung haben und

5

worin

 $R^{42}$  und  $R^3$  die oben genannte Bedeutung haben,

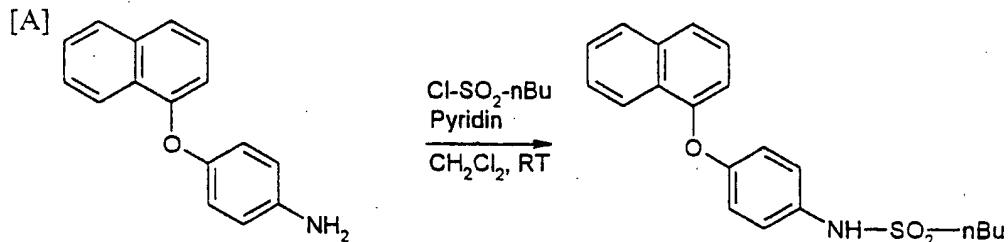
umgesetzt werden,

und gegebenenfalls die oben aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden eingeführt und derivatisiert werden,

10 und im Fall D ist = -SO- oder -SO<sub>2</sub>- ausgehend von den entsprechenden Thioethern (D = S) eine Oxidation nach üblichen Methoden durchgeführt wird,

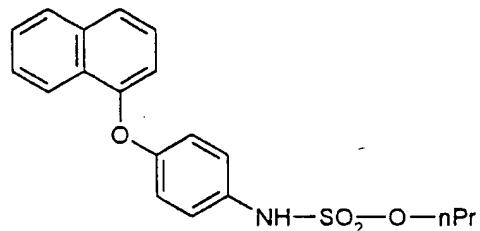
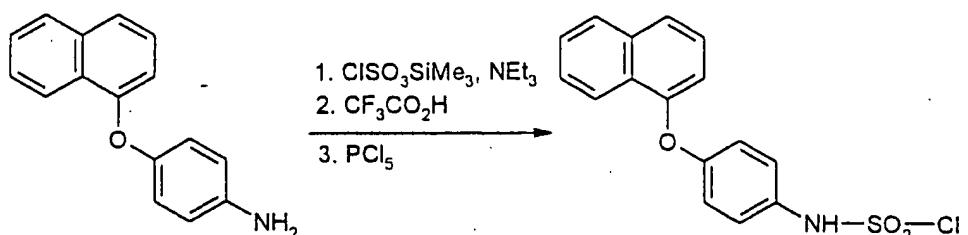
und im Fall der Ammoniumverbindungen ausgehend von den entsprechenden Aminen eine Alkylierung durchgeführt wird.

15 Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

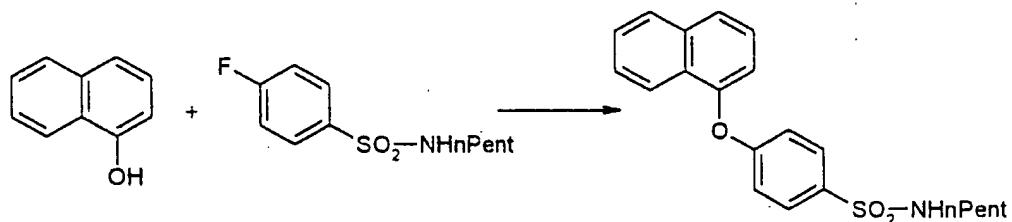


43

[B]

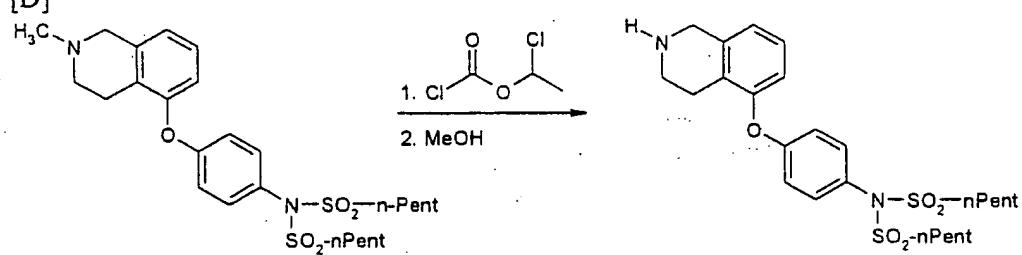


[C]

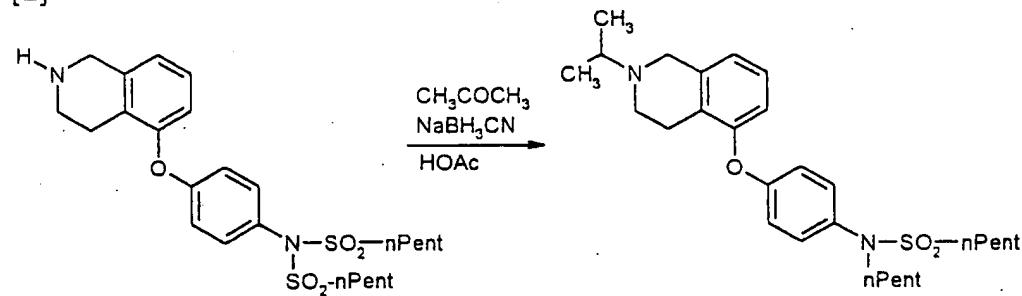


5

[D]

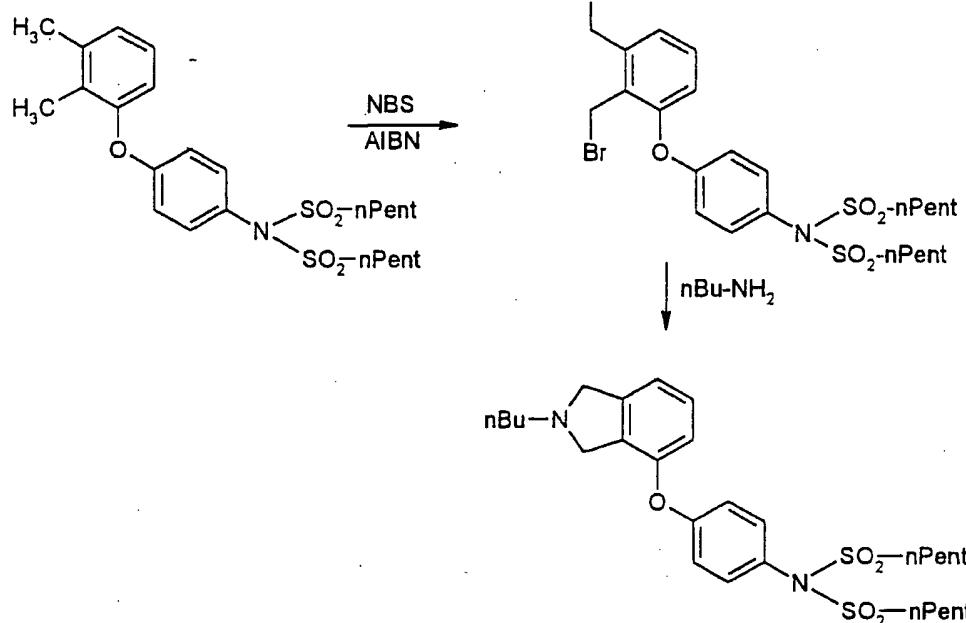


[E]



44

[G]



Als Lösemittel eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran,  
 Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Hexan,  
 Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlor-  
 methan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder  
 Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid,  
 Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder  
 Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu ver-  
 wenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

5

10

## 45

Als Basen eignen sich im allgemeine Alkalihydride oder -alkoholate, wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Triethylamin, Natriumhydrid, 5 Pyridin und/oder Dimethylaminopyridin.

Als Basen eignen sich außerdem üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie 10 Natriummethanolat, Natriummethanolat, Kaliummethanolat, Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butanolat. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbonat und Natriumhydroxid.

In einer Variante wird die Umsetzung in Pyridin, dem eine katalytische Menge 15 DMAP zugesetzt wird, durchgeführt. Gegebenenfalls kann noch Toluol zugefügt werden.

Die Verfahren werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, die Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der allgemeinen Formel (II), 20



in welcher

R<sup>1</sup>, A, D, E, G und M die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (II),

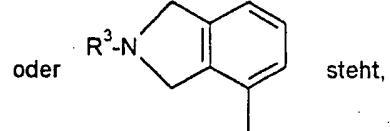
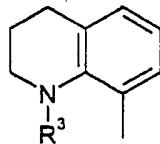
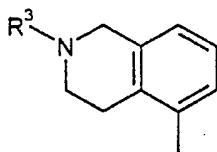
25 in welcher

## 46

R<sup>1</sup> für Naphth-1-yl, gegebenenfalls substituiert durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert mit Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acylamino, Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Indan-4-yl, substituiert durch Hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,

für einen Rest der Formel

5



steht,

worin

R<sup>3</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl ist,

E und A für eine Bindung stehen,

D für ein Sauerstoffatom steht,

10 G für 1,3-Phenylene, 1,4-Phenylene oder 2,5-Pyridylen steht, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

L für einen Rest der Formel -NH-SO<sub>2</sub>- oder -O-SO<sub>2</sub>- steht,

15 R<sup>2</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl, durch einen Rest der Formel -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> oder durch Phenyl oder durch Pyridyl substituiert ist, die ihrerseits durch Brom oder Chlor substituiert sein können, und

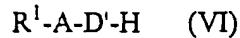
M für Sauerstoff oder -N(R<sup>32</sup>)- steht,

worin R<sup>32</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl ist.

20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können beispielsweise hergestellt werden, indem man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

47

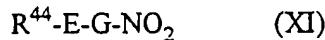


in welcher

$R^1$ , A und  $D'$  die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)

5



in welcher

E und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und

$R^{44}$  eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, ist,

10

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden und anschließend mit üblichen Reduktionsmitteln, vorzugsweise  $H_2/Pd/C$  in einem inerten Lösemittel oder mit Hydrazinhydrat,  $Pd/C$ , gegebenenfalls unter gleichzeitiger Hydrogenierung von (C-C)-Mehrfachbindungen, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa)



15

in welcher

$R^1$ , A,  $D'$ , E und G die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden,

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IIb)



20

in welcher

48

R<sup>1</sup>, A, D, E und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einem Nitrosierungsmittel, bevorzugt einer wäßrigen Lösung von Schwefelsäure und Natriumnitrit und anschließender Erwärmung, bevorzugt auf 60 bis 100°C, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIc)

5



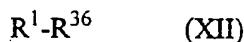
in welcher

R<sup>1</sup>, A, D, E und G die oben genannte Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

oder

10 [C] Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)

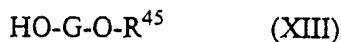


in welcher

R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat und

15 R<sup>36</sup> für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Brom, steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



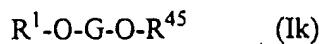
in welcher

G die oben angegebene Bedeutung hat und

20 R<sup>45</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, bevorzugt Methyl, steht,

49

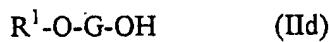
in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Dimethylformamid oder Pyridin, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, bevorzugt Kaliumcarbonat, und gegebenenfalls in Anwesenheit von Kupfer (I/II)-Salzen, bevorzugt Kupfer (II)-Oxid oder Kupfer (I)-Iodid, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 200°C, bevorzugt  
5 80 bis 150°C und Normaldruck zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ik)



in welcher

$R^1$ , G und  $R^{45}$  die oben genannte Bedeutung haben,

umgesetzt werden und anschließend in Gegenwart einer Säure, bevorzugt Brom-  
10 wasserstoffsäure, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IId)



reagiert werden

oder

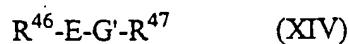
[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

$R^1$ , A und  $D'$  die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)



20 in welcher

$R^{46}$  die für  $R^{36}$  angegebene Bedeutung hat und mit dieser gleich oder ver-  
schieden ist,

## 50

- E die oben genannte Bedeutung hat,
- G' für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocylus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe Schwefel, Stickstoff und/oder Sauerstoff steht, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen, oder verschiedenen Substituenten wie im Anspruch 1 für G definiert substituiert sein kann und
- 5 R<sup>47</sup> für Halogen, bevorzugt für Chlor oder Brom, steht,

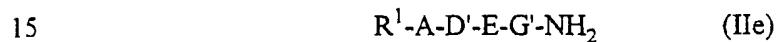
zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (XV)



10 in welcher

R<sup>1</sup>, A, D', E, G' und R<sup>47</sup> die oben genannte Bedeutung haben,

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden und anschließend mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak in die entsprechenden freien Amine der allgemeinen Formel (IIe)



15 in welcher

R<sup>1</sup>, A, D', E und G' die oben genannte Bedeutung haben,

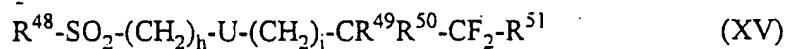
transformiert wird.

In DOS 1 942 264 wird die Herstellung von fluorierten Alkansulfonsäurechloriden beschrieben, in US 5 149 357 u.a. die Herstellung eines 4,4,4-Trifluorbutansulfonsäureamids, ohne jedoch die Herstellung des entsprechenden Sulfonsäurechlorids zu offenbaren.

20 Die fluorierten Sulfonsäurechloride wurden analog DOS 1 942 264 hergestellt.

**S1**

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



worin

5       $\text{R}^{48}$     eine Abgangsgruppe ist,

U    Sauerstoff oder eine Einfachbindung ist,

$\text{R}^{49}$  und  $\text{R}^{50}$  gleich oder verschieden sind und H, F, Cl oder  $\text{CF}_3$  bedeuten,

$\text{R}^{51}$     H, F, Cl oder Br ist,

h    eine Zahl 1 oder 2 ist und

10     i    eine Zahl 0 oder 1 ist,

mit Ausnahme der Verbindungen, worin

U    eine Einfachbindung ist,

$\text{R}^{49}$  und  $\text{R}^{50}$  gleich sind und H oder F bedeuten und

$\text{R}^{51}$     F bedeutet,

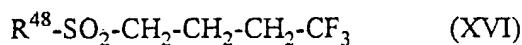
15    und mit Ausnahme der Verbindungen, worin

U    Sauerstoff ist,

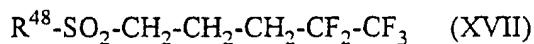
$\text{R}^{49}$  oder  $\text{R}^{50}$  Cl bedeutet und

i    0 bedeutet.

Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) und (XVII)

*52*

oder



worin

- 5       $R^{48}$     eine Abgangsgruppe ist.

Bevorzugt sind Verbindungen, worin  $R^{48}$  Chlor ist.

Als Lösemittel eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

15     Als Basen eignen sich im allgemeine Alkalihydride oder -alkoholate, wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Natriumhydrid, Pyridin und/oder Dimethylaminopyridin.

20     Als Basen eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butanolat. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbonat und Natriumhydroxid.

**53**

Die Basen werden in einer Menge von 1 - 20 Äquivalenten, bevorzugt von 2 bis 10 Äquivalenten, jeweils bezogen auf 1 Äquivalent der Verbindungen der allgemeinen Formeln (X) und (XII) eingesetzt.

5 Die Verfahren werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, die Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verfahren werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 200°C, bevorzugt von Raumtemperatur bis 140°C durchgeführt.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III), (V), (VIII), (IX), (X) und (XII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Alkylierung zur Herstellung der Ammoniumverbindungen erfolgt im allgemeinen mit Alkylierungsmitteln wie beispielsweise Alkylhalogenide, Sulfonsäureester oder substituierte oder unsubstituierte Dialkyl- oder Diarylsulfate, vorzugsweise mit Methyljodid oder Dimethylsulfat.

15 Die Alkylierung erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemitteln, vorzugsweise in Dimethylformamid in einem Temperaturbereich von 0°C bis +70°C, vorzugsweise von 0°C bis +30°C und Normaldruck.

Überraschenderweise zeigen die neuen Arylsulfonamide und ihre Analoga ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkpektrum.

20 Sie zeichnen sich als hochwirksame Agonisten des CB1-Rezeptors und teilweise des CB2-Rezeptors aus. Sie können allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prävention von neuronalen Schädigungen unterschiedlicher Ursache wie beispielsweise durch ischämischen, thromb- und/oder thrombembolischen, und hämorrhagischen Schlaganfall, Zuständen nach direkten und indirekten Verletzungen im Bereich des Gehirnes und des Schädelns, ferner zur Behandlung und/oder Prävention von cerebralen Ischämien nach sämtlichen operativen Eingriffen am Gehirn oder peripheren Organen bzw. Körperteilen und damit einhergehenden oder vorausgehenden Zuständen krankhafter bzw. allergischer Natur, die primär und/oder sekundär zu einer neuronalen Schädigung führen können. Gleichfalls eignen sich die erfin-

dungsgemäßen Verbindungen auch zur Therapie von primären und/oder sekundären krankhaften Zuständen des Gehirnes, beispielsweise während oder nach cerebralen Vasospasmen, Hypoxie und/oder Anoxie nicht vorher genannter Genese, perinataler Asphyxie, Autoimmunerkrankungen, Stoffwechsel- und Organerkrankungen, die mit einer Schädigung des Gehirnes einhergehen können sowie Schädigungen des Gehirnes infolge primärer Gehirnerkrankungen beispielsweise Krampfleiden und athero- und/oder arteriosklerotischer Veränderungen, zur Behandlung chronischer oder psychiatrischer Leiden wie beispielsweise Depression, neurodegenerativer Erkrankungen wie beispielsweise Alzheimersche, Parkinsonsche oder Huntingtonsche Erkrankung, Multiple Sklerose, amyotrophische laterale Sklerose, Neurodegeneration durch akute und/oder chronische virale oder bakterielle Infektionen und Multiinfarktdemenz.

Darüber hinaus können sie in Arzneimitteln eingesetzt werden zur Behandlung von Schmerzzuständen, Emesis, Übelkeit, Glaukom, Asthma, Anorexie, Konvulsionen, Rheuma, Sedation und Bewegungsstörungen.

Die erfindungsgemäßen Substanzen eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen, die durch bakterielle und/oder virale Infektion verursacht werden, die auf direkte und/oder indirekte Veränderungen des Immunsystems bzw. auf Fehlsteuerungen unter Mitwirkung des Immunsystems beruhen, wie z.B. bei lokalen oder systemischen Autoimmunerkrankungen (z.B. Lupus erythematoses in allen seinen Varianten), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen der Gelenke (z.B. primär chronische Polyarthritis, traumatisch bedingten Entzündungen), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen des Knochen- und Muskelapparates, entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten krankhaften Prozessen der inneren Organe (z.B. Morbus Crohn, Glomerulonephritis) und der äußeren Organe (z.B. allergische Reaktionen durch aerogene Aufnahme von Antigenen) und des zentralen Nervensystems (z.B. Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, psychiatrische Erkrankungen) sowie der Sinnesorgane, primären und/oder sekundären und/oder autoimmunologischen Erkrankungen des blutbildenden Systems und des Immunsystems (z.B. Abstoßungsreaktionen, AIDS) selbst, sowie bei Hauterkrankungen entzündlicher und/oder immunologischer Genese bei Mensch und Tier. Ferner wirken diese Substanzen bei den indirekten Symptomen dieser Erkrankungen wie z.B. Schmerz.

**55**

Bevorzugt ist ihre Verwendung zur Behandlung von cerebralen Ischämien und Schädel/Hirn-Trauma.

#### **CB1-Luciferase Reportergen Test**

##### **1. Klonierung des Ratten Cannabinoid Rezeptors CB1**

5      Gesamt-RNA aus Ratten-Hirn (das Gewebe wurde frisch getöteten Tieren entnommen und in flüssigem Stickstoff schockgefroren) wurde durch saure Guanidinium-Thiocyanat/Phenol/Chloroform-Extraktion (J. Biol. Chem. 1979, 18, 5294) isoliert und mittels reverser Transkriptase und Random-Primern (jeweils von Invitrogen) in cDNA überführt. Die Polymerase Ketten Reaktion (PCR, Bedingungen: 4 min  
10     94°C, 1x; 1 min 94°C; 2 min 53°C; 1 min 72°C, 50 Zyklen; 1 min 94°C, 2 min 53°C, 4 min 72°C, 1x) wurde in einem Perkin Elmer Thermocycler mit dem Enzym Taq Polymerase (Perkin Elmer) durchgeführt; die eingesetzten Oligonukleotid-Primer (Basen 99 bis 122: 5'→3', "down"; 1556-1575: 3'←5', "up") waren von der publizierten Sequenz des Ratten Cannabinoid-Rezeptors (Nature 1990, 346, 561) abgeleitet und wurden auf einem DNA Synthesizer, Modell 1380 der Fa. Applied Biosystems, synthetisiert. Ein Teil der PCR-Reaktion wurde in einem 1 %igen Agarose-Gel in 1x TBE-Puffer aufgetrennt und anschließend mit Ethidium-Bromid angefärbt, wobei nur eine Bande mit der erwarteten Länge sichtbar war (etwa 1,5 kb). Dieses PCR-Produkt wurde in den TA-Cloning Vektor (Invitrogen) subkloniert und die Nukleotid-Sequenz des Inserts mit T7DNA Polymerase (Sequenase, USA/Amersham) durch die Dideoxynukleotid-Kettenabbruch-Reaktion bestimmt. Das Insert besitzt eine Länge von 1477 Basenpaaren und enthält ein offenes Leseraster von 1419 Basenpaaren was einem Protein von 473 Aminosäuren entspricht. Die Anzahl der Basenpaare, die Position des offenen  
20     Leserasters und die Anzahl der Aminosäuren stimmen mit der publizierten Sequenz überein. Computer-Analysen wurden mit Hilfe der GCG Software Suite (Genetic Computer Group) durchgeführt. Das cDNA Insert wurde nach Partialverdauung mit HindIII und NotI (Biolabs) in den Expressionsvektor pRc/CMV (Invitrogen) subkloniert. Dieses Konstrukt (Plasmid CMV-RH) wurde für Transfektions-Experimente eingesetzt.  
25  
30

**56****2. Stabile Transfektion der CHOluc9 Reporter Zellen**

CHOluc9 Zellen wurden in 50 % Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium / 50 % F-12 (DMEM/F12) gezüchtet, das 10 % foetales Kälberserum (FCS) enthielt. Transfektionen wurden in 6-well Platten angesetzt. 7,5 µg Qiagen-gereinigte CMV-RH Plasmid DNA wurde pro 105 Zellen mit dem DOTAP Transfektions System zugegeben, entsprechend dem Versuchsprotokoll des Herstellers (Boehringer Mannheim). Transfizierte Zellen wurden mit 1 mg/ml G418 selektioniert und Einzelklone wurden durch Limiting Dilution auf 96-well Platten erhalten. Zelllinien, die den Cannabinoid-Rezeptor exprimieren, wurden nach Inkubation mit dem Cannabinoid-Rezeptor Agonisten, WIN-55,212-2, in Gegenwart von Forskolin an der Hemmung der Reportergen-Expression identifiziert. Mehrere stabil transfizierte und subklonierte Zelllinien wurden mittels RT-PCR, wie unter 1. beschrieben, weiter charakterisiert.

**15 3. Test-Optimierung und pharmakologische Charakterisierung der CHOCB1 Reporter-Zelllinie**

Der Luciferase-Test wurde mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf dem Robotersystem optimiert durch Variation mehrerer Testparameter, wie z.B. Zelldichte, Dauer der Anzuchtphase und der Testinkubation, Forskolin-Konzentration, Medium-Zusammensetzung. Zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum Roboter-gestützten Substanz-Screening wurde das folgende Testprotokoll verwendet: Die Stammkulturen wurden in 50 % Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium / 50 % F-12 (DMEM/F12) mit 10 % FCS bei 37°C unter 10 % CO<sub>2</sub> gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napf in 96-well Platten ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurden die Kulturen vorsichtig mit Phosphat-gepufferter Saline gewaschen und mit serumfreiem Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) rekonstituiert. Die in DMSO gelösten Substanzen wurden 1 x in Medium verdünnt und zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5 %). 20 Minuten später wurde Forskolin zugegeben und die Kulturen anschließend 3 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lysereagens (25 mM Triphosphat, pH 7,8 mit 2mM DTT, 10 % Glycerin, 3 % TritonX100) lysiert. Direkt danach wurde Luciferase Substrat Lösung (2,5mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1 mM Coenzym A,

57

10mM Tricin, 1,35mM MgSO<sub>4</sub>, 15mM DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Hamamatsu Kamerasystem gemessen.

Zur Inaktivierung von G<sub>i</sub>-Proteinen wurden die Testkulturen vor dem Test für 16 Stunden mit 5 ng/ml (Endkonz.) Pertussis Toxin behandelt.

- 5 Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden mit dem Programm GraphPadPrism berechnet (Hill-Gleichung, speziell: one-site competition).

#### Aktivität im Ratten CB1-Rezeptor-Luciferase Rezeptorgen Test

Beispiel	IC <sub>50</sub> (nmol/l)
1	15
33	10
51	0,9
65	13
99	2,9

#### hCB2-Luciferase Reportergen Test

- 15 CHOlc9 Zellen wurden mit dem humanen CB2-Rezeptor stabil transfiziert. Transfektion, Klonselektion und Testentwicklung wurden analog zu den Arbeiten mit dem Ratten CB1-Rezeptor durchgeführt. Das folgende Testprotokoll wurde zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zur Substanz-Testung verwendet:
- 20 Die Stammkulturen wurden in 50% Dulbecco's modifizierten Eagle Medium/50% F-12 (DMEM/F12) mit 10% FCS bei 37°C unter 10% CO<sub>2</sub> gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napf in 96-well-Platten in DMEM/F12 Medium mit 5 % FCS ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurde das Medium von den Kulturen entfernt und durch serumfreies Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen (200x Endkonzentration) wurden zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonz. im Testansatz: 0,5%) und 20 min später wurde Forskolin zugegeben. Anschließend wurden die Kulturen 3,5 Stunden im
- 25

58

Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lysereagens (25 mM Trisphosphat, pH 7,8 mit 2 mM DTT, 10 % Glycerin, 3 % Triton X100) lysiert. Direkt anschließend wurden 50 µl Luciferase Substrat Lösung, doppelt konzentriert (5 mM ATP, 1 mM Luciferin, 0,2 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM MgSO<sub>4</sub>, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Photomultiplier-Kamera-Meßsystem (Hamamatsu) bestimmt.

Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden mit dem Program GraphPad Prism™ berechnet (Hill-Gleichung; speziell: one site competition).

#### 10 Bindungsstudien an Ratten Cortex Membranen

Membranprotein wird nach Standardmethoden aus unterschiedlichen Geweben bzw. von Zellen präpariert. Puffer, markierter Ligand, DMSO oder Testsubstanz werden zusammenpipettiert, anschließend werden 100 µg Protein hinzugegeben, die Mischung gut vermischt und 60 min bei 30°C im Wasserbad inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von eiskaltem Inkubationspuffer in jedes Röhrchen gestoppt. Nach Abfiltrieren wird mit 3/4 ml Inkubationspuffer nachgewaschen. Die Filter werden in Minivials überführt, die Radioaktivität wird in einem Flüssigszintillationszähler bestimmt.

Affinität zum CB1-Rezeptor (Ratten Cortex Membranen)

20

Beispiel	K <sub>i</sub> (nmol/l)
1	590
33	420
51	41
65	250

25

#### Inhibition der Glutamat-Freisetzung

Nach Dekapitieren einer Ratte wird der Schädel eröffnet, das Gehirn herausgehoben und entlang der Mittelfurche durchschnitten. Der Hippocampus wird freipräpariert, vom restlichen Gewebe getrennt, in 350 µm dicke Schnitte geschnitten und für 60 min in Siebgefäßen bei 37°C inkubiert. Gefolgt von Basalwert und Stimulation 1 mit 75 mM KCl (S1) werden die Schnitte mit Testsubstanz

59

inkubiert und dann die Stimulation mit KCl und Testsubstanz (S2) wiederholt. Die Glutamat-Konzentration der zu untersuchenden Proben wird dann über eine enzymatische Reaktion (GLDH) und fluorometrischer Messung von NADH gemessen. Anhand einer Eichkurve wird der Glutamatgehalt der Probe bestimmt, und unter Kenntnis des Proteingehaltes kann der Glutamatgehalt/mg Protein errechnet werden. Verglichen wird das Verhältnis S2/S1, Glutamat-Freisetzungsinhibitoren reduzieren dieses Verhältnis konzentrationsabhängig.

### Hypothermie

#### 1. Agonismus Prüfung:

10 Fünf Minuten nach Bestimmung der Basal-Körpertemperatur via Oesophagus Temperatursonde wird die Prüfsubstanz (i.v.) appliziert. Eine Kontrollgruppe erhält, ebenfalls i.v., nur das Lösungsmittel der Prüfsubstanzen. Die Körpertemperatur wird 7,5, 15, 30 und 60 Minuten nach i.v.-Applikation gemessen. Die Gruppengröße pro Dosis beträgt 5-7 Tiere (Ratten).

#### 15 Ratten Hypothermie - Agonismus Prüfung

Beispiel	ED <sub>-1°C</sub> <sup>a)</sup> [mg/kg]
1	1,0 <sup>b)</sup>
33	0,6 <sup>b)</sup>
51	0,1 <sup>b)</sup>
65	1,0 <sup>b)</sup>
99	0,6 <sup>b)</sup>

a) Effektive Dosis für 1°C Körpertemperatur-Reduktion

b) Die Hypothermie wird durch Applikation des spezifischen CB1-Antagonisten SR 141716 A signifikant reduziert (siehe Methode "Antagonismus Prüfung")

#### 25 2. Antagonismus Prüfung:

60 Minuten vor Prüfsubstanz Applikation wird der spezifische CB1 Antagonist SR 141716A, der Kontrollgruppe nur das Lösemittel (Solutol/0,9% NaCl) intraperitoneal appliziert. Die basale Körpertemperatur wird fünf Minuten vor Applikation von SR 141716A via Oesophagus Temperatursonde gemessen. Das weitere

## 60

Vorgehen entspricht der Methode "Agonismus Prüfung". Die Gruppengröße pro Dosis beträgt 5-7 Tiere (Ratten).

**Permanente focale cerebrale Ischämie bei der Ratte (MCA-O)**

Unter Isofluran Anästhesie wird die Arteria cerebri media einseitig freipräpariert  
 5 mittels Elektrokoagulation diese und deren Nebenäste irreversibel verschlossen.  
 Als Folge des Eingriffs entsteht ein cerebraler Infarkt. Während der Operation  
 wird die Körpertemperatur des Tieres auf 37°C gehalten. Nach Wundverschluß  
 und Abklingen der Narkose werden die Tiere wieder in ihren Käfig entlassen. Die  
 10 Substanzapplikation erfolgt nach unterschiedlichen zeitlichen Schemata und über  
 unterschiedliche Applikationswege (i.v. i.p.) nach der Okklusion. Die Infarktgröße  
 wird nach 7 Tagen bestimmt. Dazu wird das Gehirn entnommen, histologisch  
 aufgearbeitet und mit Hilfe eines computergestützten Auswertesystems das Infarkt-  
 volumen bestimmt.

Wirksamkeit in dem Modell der permanenten focalen cerebralen Ischämie  
 15 (MCA-O)

Beispiel	% Reduktion des Infarktvolumens	Dosis
1	35	0,03 mg/kg/h b)
33	33	0,1 mg/kg a)
51	24	0,1 mg/kg a)
20 65	37 (47)	0,03 mg/kg/h b) (0,01 mg/kg/h)

a) Substanzgabe als intravenöse Bolusinjektionen jeweils direkt, 2 und 4 Stunden nach der Okklusion

b) Substanzgabe als intravenöse, kontinuierliche Infusion direkt bis 4 Stunden nach der Okklusion

25 **Subdurales Hämatom bei der Ratte (SDH)**

Unter Anästhesie wird den Tieren einseitig subdural Eigenblut injiziert. Unter dem Hämatom bildet sich ein Infarkt. Die Substanzapplikation erfolgt nach unterschiedlichen zeitlichen Schemata und über unterschiedliche Applikationswege (i.v., i.p.).

## 61

Die Bestimmung der Infarktgröße erfolgt wie beim Modell der Permanenten focalen Ischämie bei der Ratte (MCA-O) beschrieben.

Wirksamkeit in dem Modell "Subdurales Hämatom bei der Ratte (SDH)"

Beispiel	% Reduktion des Infarktvolumens	Dosis
1	54 (84)	0,1 mg/kg <sup>a)</sup> (1,0 mg/kg <sup>a)</sup> )
33	42	0,1 mg/kg <sup>a)</sup>
51	54	0,01 mg/kg/h <sup>b)</sup>
65	53 (65)	0,1 mg/kg <sup>a)</sup> (0,3 mg/kg/h <sup>b)</sup> )

5

- a) Substanzgabe als intravenöse Bolusinjektionen jeweils direkt, 2 und 4 Stunden nach der Okklusion

10

- b) Substanzgabe als intravenöse, kontinuierliche Infusion direkt bis 4 Stunden post-Trauma

15

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmasse vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

20

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

25

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

## 62

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

63

Verwendete Abkürzungen

Me	=	CH <sub>3</sub>
Et	=	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
nPr	=	n-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
5	nBu	= n-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
nPent	=	n-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
nHex	=	n-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>
nOkt	=	n-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>
PE	=	Petrolether
10	Tol	= Toluol
EE	=	Essigester
Et <sub>2</sub> O	=	Diethylether

Lösemittel

I	PE : Et <sub>2</sub> O 10:1
II	PE : Et <sub>2</sub> O 5:1
III	PE : Dichlormethan 5:1
5	IV Tol : EE10:1
V	Cyclohexan : Dichlormethan 5:1
VI	Tol : EE 5:1
VII	Tol : EE 1:1
VIII	Tol : EE 5:3
10	IX PE : Dichlormethan 1:1
X	Tol : EE20:1
XI	PE : EE 5:1
XII	Tol : EE 8:1
XIII	EE : Aceton20:1
15	XIV PE : EE10:1
XV	Dichlormethan : Ameisensäure40:1
XVI	Tol : EE 3:1
XVII	Dichlormethan : Et <sub>2</sub> O10:1
XVIII	Tol : EE 1:2
20	XIX EE : Aceton20:3
XX	EE : Aceton10:1
XXI	Dichlormethan : Ameisensäure10:1
XXII	Tol : EE : Ameisensäure10:1:0,05
XXIII	Dichlormethan : Methanol : konz.NH <sub>3</sub> 10:1:0,5
25	XXIV Dichlormethan : Ethanol20:1
XXV	Dichlormethan : Methanol10:1
XXVI	Dichlormethan : Methanol5:1
XXVII	Tol : EE2:1
XXVIII	Hexan : EE4:1
30	XXIX Tol : EE15:1
XXX	Toluol
XXXI	Toluol : EE30:1
XXXII	Dichlormethan : Methanol19:1
XXXIII	Dichlormethan : Methanol9:1
35	XXXIV Dichlormethan : Methanol4:1
XXXV	Essigester

## 65

	XXXVI	Cyclohexan : Essigester 3:1	
	XXXVII	Cyclohexan : Essigester : Methanol 10:2:1	
	XXXVIII	n-Hexan : Essigester	2:1
	XXXIX	Dichlormethan : Methanol	3:1
5	XL	Essigester : Methanol	4:1
	XLI	Dichlormethan : Methanol	95:5
	XLII	EE : Isooctan	1:1
	XLIII	EE : Cyclohexan	8:2
	XLIV	EE : Cyclohexan	3:7
10	XLV	Dichlormethan : Methanol : Triethylamin	9:1:0,1
	XLVI	Dichlormethan : Methanol	98 : 2

66

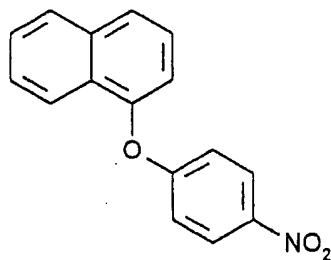
Methoden der Massenspektroskopie

- A            EI  
 B            DCI, NH<sub>3</sub>  
 C            ESI  
 5          D            FAB  
 E            DCI, Isobutan

Ausgangsverbindungen**Beispiel 1 A**

1-(Naphthyl-1-oxy)-4-nitrobenzol

10



15

Eine Lösung von 1-Naphthol (102 g, 0,709 mol) in DMF (800 ml) wird mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (97,9 g, 0,709 mol) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Nach tropfenweiser Zugabe einer Lösung von 4-Fluor-1-nitrobenzol (100 g, 0,709 mol) in DMF (200 ml) wird die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Ethylacetat (600 ml) versetzt. Nach Filtration wird der größte Teil des Lösemittels im Vakuum abdestilliert. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, mit wenig Ethylacetat gewaschen und i.V. getrocknet.

Ausbeute: 107 g

20

Durch weiteres Eindampfen der Mutterlauge werden zusätzlich noch 25 g Produkt erhalten.

Gesamtausbeute: 132 g (69% d.Th.)

Smp.: 143°C

MS (EI): m/z 265 (M)

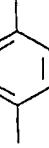
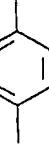
25

In Analogie zu Beispiel 1A werden die in der Tabelle I dargestellten Verbindungen hergestellt:

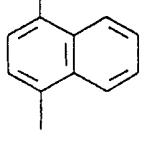
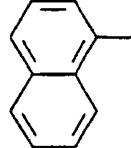
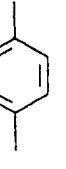
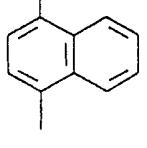
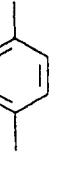
67

 $R^1$ -D-G-NO<sub>2</sub>

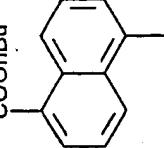
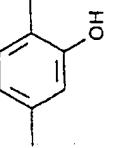
Tabelle 1:

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
2 A	O 	0 		53	102-3	0,59 (1)	283 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
3 A	Cl 	0 		67	82-83	0,56 (1)	317 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)

68

Bsp.-Nr.	R <sup>t</sup>	D	G	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
4 A		O		55	93-95	0,62 (II)	333 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
5 A		O		30	77	0,17 (III)	261 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
6 A		H <sub>3</sub> C H <sub>3</sub> C		37	81	0,21 (II)	287 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)

69

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	D	G	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
7 A	O			82	60-62	0,85 (IV)	285 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
8 A	COOnBu	O		92	80-81	0,89 (V)	383 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
9 A		O			11	0,15 (V)	299 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)

70

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
10 A	O		86		0,23 (V)		297 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
11 A	O		58	73	0,19 (V)		297 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
12 A	O		a)	77	89	0,7 (VI)	267 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)

71

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
13 A <sup>b)</sup>	O		26			0,90 (IV)	283 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
14 A	O		72			0,43 (VII)	267 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
15 A	O		93			0,54 (VIII)	268 (M+H) (B)

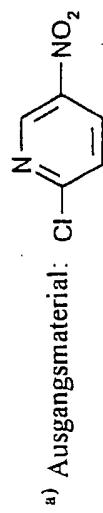
72

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	D	G	Ausbrennt. (%d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
16 A		S <sup>d)</sup>		64	83	0,51 (IX)	299 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
17 A		O		90	144	0,72 (IV)	341 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
18 A		O		55	70	0,86 (IV)	301 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
19 A <sup>f</sup>		O		76	125,6	0,80 (VI)	311 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)

73

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
20 A	O		95	86	0,30 (III)	317 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)	
21 A <sup>d)</sup>	NH		72	169-71	0,58 (IV)	282 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)	
22 A	O		80 e)	68	0,76 (X)	281 (M+H) (B)	
23 A	O		98	-	0,89 (IV)	351 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)	

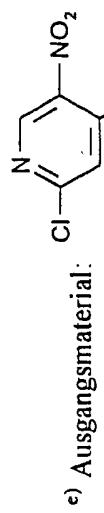
Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
24 A		O		95	106-8	0,89 (IV)	351 (M+NH4) (B)



b) Reaktion bei 140°C

c) Ausgangsmaterial 1-Thionaphthalol

d) Reaktion von 1-Aminonaphthalin und 4-Fluor-1-nitrobenzol analog J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1988, 1331.

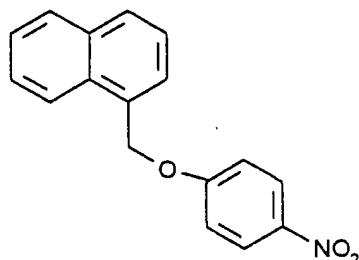


f) Ausgangsmaterial 1-hydroxy-6-methoxy carbonylnaphthalin, hergestellt nach J. Chem. Soc. 1923, 123, 1649 und nachfolgender Veresterung

## Beispiel 25 A

75

## 1-(Naphthyl-1-methyloxy)-4-nitrobenzol



- Eine Lösung von 4-Nitrophenol (15,7 g; 113 mmol) in DMF (300 ml) wird mit  
 5  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (30,8 g, 223 mmol) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 1-  
 Naphthylmethylbromid (25,0 g; 113 mmol) wird die Reaktionsmischung über  
 Nacht bei 50°C gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert und der  
 Rückstand wird mit Ethylacetat (600 ml) und Wasser (250 ml) aufgenommen.  
 Nach Filtration werden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit Ethylacetat  
 10 (3 x 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser  
 (200 ml) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum weitgehend  
 eingeengt. Ausgefallenes Rohprodukt wird abgesaugt, in Essigester / Petrolether  
 verrührt, erneut abgesaugt und getrocknet. Die Reinigung des Produkts erfolgt  
 durch Umkristallisation aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / Methanol.
- 15 Ausbeute: 15,7 g (50% d.Th.)  
 Smp.: 145-146°C  
 MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ): m/z = 297 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )  
 $R_f = 0,83$  (IV)

- In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 25 A werden die in Tabelle II aufgeführten Beispiele hergestellt:  
 20

76

$R^1-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-G$

Tabelle II:

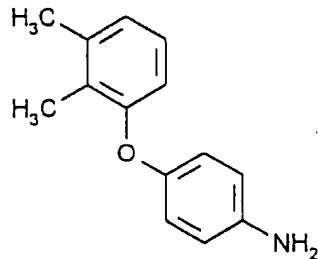
Bsp.-Nr.	$R^1$	n	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	$R_f$	MS m/z
26 A		1	0		93	151-2	0,86 (X)	297 ( $M+NH_4$ ) (B)
27 A I		0	1		29	137-9	0,70 (IV)	297 ( $M+NH_4$ ) (B)
28 A		0	1		82	68-72	0,82 (IV)	297 ( $M+NH_4$ ) (B)

77

Reduktion der Nitrogruppen der Beispiele 1 A - 29 A**Methode A****Beispiel 29 A**

1-Amino-4-(2,3-dimethylphenyl-1-oxy)benzol

5



Eine Suspension von Beispiel 5 A (13,5 g, 55,6 mmol) und 10% Palladium auf Aktivkohle (1,45 g) in Methanol (132 ml) wird unter Argon zum Rückfluß erhitzt. Nach tropfenweise Zugabe von Hydrazin-Hydrat (5,4 ml, 111 mmol) wird noch 2 h unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert, mit 10 Methanol gewaschen und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10:1) chromatographiert.

10

Ausbeute: 0,33 (IV)

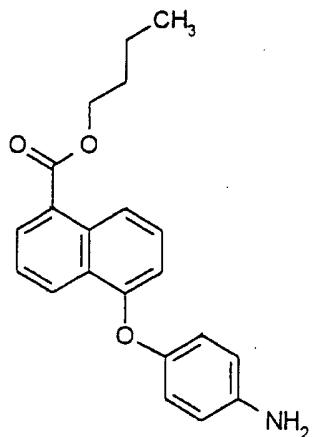
MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 231 (M+NH<sub>4</sub>)**Methode B**

15

**Beispiel 30 A**

5-(4-Aminophenyl-1-oxy)-naphthalin-1-carbonsäure-n-butylester

78

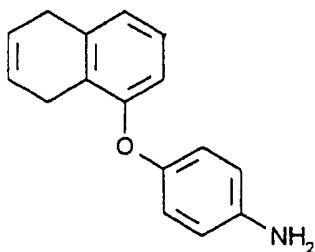


- Eine Lösung von Beispiel 8 A (10,96 g, 30,0 mmol) in THF (100 ml) wird mit 10% Palladium auf Aktivkohle (0,25 g) versetzt und 5 h bei Normalsdruck hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgel filtriert, mit THF gewaschen und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.
- Ausbeute: 8,38 g (83% d.Th.)
- Smp.: 104-105°C
- $R_f = 0,31$  (IV)
- MS (ESI): m/z = 336 (M+H)

### Methode C

#### Beispiel 31 A

1-Amino-4-(5,8-dihydro-naphthyl-1-oxy)benzol



- Zur Lösung der Verbindung aus Beispiel 7 A (10,7 g; 40,0 mmol) in Eisessig (380 ml) und Wasser (80 ml) tropft man eine 15%ige Lösung von Titan-(III)-chlorid in 10% Salzsäure (212 ml, 243 mmol) und lässt über Nacht röhren. Die Lösemittel werden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat / Wasser

25

aufgenommen. Durch Zugabe von 3 N Natronlauge wird pH 9-10 eingestellt und nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase 3 x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden 2 x mit Wasser gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit  
5 Toluol / Ethylacetat (20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 2,1 g (22% d.Th.)

$R_f = 0,25$  (X)

MS (DCI,  $NH_3$ ): m/z = 238 ( $M+H$ )

In Analogie zu den Beispielen 29 A - 31 A werden die in Tabelle III aufgeführten Beispiele hergestellt:  
10

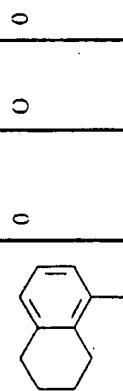
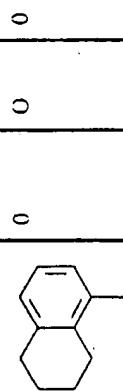
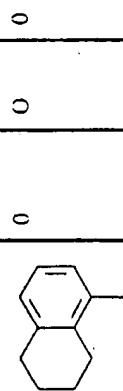
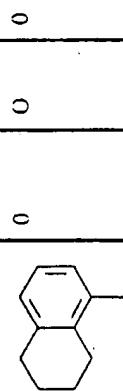
Tabelle III

 $R^1-(CH_2)_n-D-(CH_2)_m-G-NH_2$ 

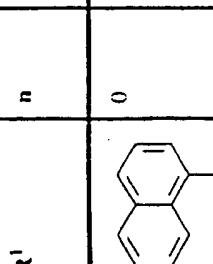
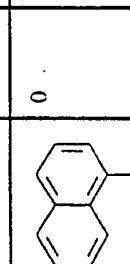
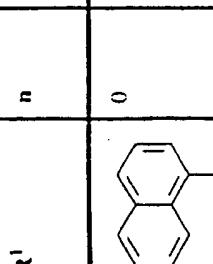
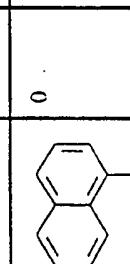
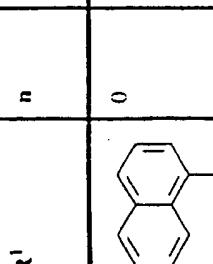
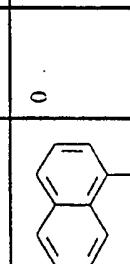
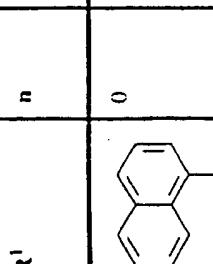
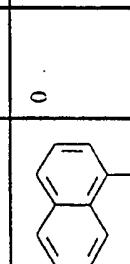
Bsp.-Nr.	Methode	$R^1$	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	$R_f$	MS (m/z)
32 A	A		0	0	0		86	115-7	0,14 (II)	253 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
33 A	A		0	0	0		45	-	0,33 (IV)	287 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
34 A	A						71	107-8	0,39 (IV)	303 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)



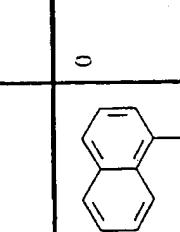
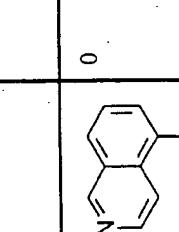
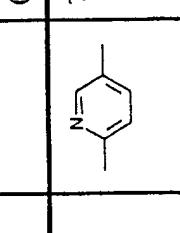
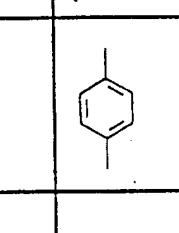
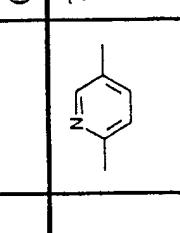
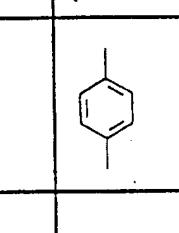
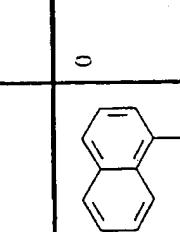
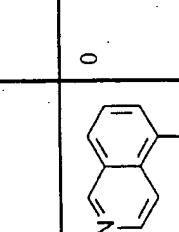
Q1

Bsp.-Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
35 A	A		0	0	0		91	-	0,33 (IV)	257 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
36 A	B		1	0	0		97	135	0,23 (VI)	267 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
37 A	A		0	0	0		85	134	0,16 (IV)	252 (M+H) (B)
38 A	B		1	0	0		85	-	0,15 (IV)	267 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)

Q2

Bsp.-Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
39 A	A		0	0	0		77	-	0,31 (IV)	267 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
40 A	A		0	0	0		99	-	0,35 (XII)	267 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
41 A	B		0	0	1		99	-	0,30 (IV)	267 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
42 A	B		0	0	1		99	-	0,38 (IV)	267 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)

83

Bsp.-Nr.	Methode	R'	n	D	m	G	Ausheute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
43 A	A		0	0	0		79	87-88	0,41 (VII)	237 (M+I) (B)
44 A	A		0	0	0		71	122-3	0,38 (VII)	237 (M+N <sup>+</sup> I <sub>4</sub> ) (B)
45 A	A		0	0	0		71	-	0,59 (IV)	236 (M+I) (B)
46 A	A		0	0	0		48	157	0,09 (XIII)	238 (M+I) (B)

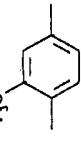
Q4

Bsp.-Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	n	D	m	G	Ausheute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
47 A	A		0	S	0		16	81	0,17 (IX)	251 (M) (A)
48 A	B		0	0	0		99	-	0,23 (IV)	316 (M+Na) (C)
49 A	A		0	0	0		92	-	0,56 (VII)	253 (M) (A)
50 A	B		0	0	0		98	-	0,17 (V)	293 (M) (B)

85

Bsp.-Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	n	D	m	G	Aushdute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
51 A	A		0	0	0		89	56	0,33 (IV)	236 (M+H) (C)
52 A	A		0	0	0		58	131	0,36 (VII)	251 (M+H) (B)
53 A	A		0	NH	0		82	73-75	0,51 (IV)	235 (M+H) (B)
54 A	B		0	0	0		87	-	0,66 (IV)	304 (M+H) (B)

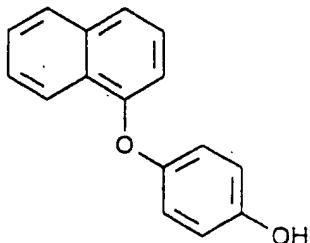
86

Bsp.-Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	n	D	m	G	Ausheute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
55 A	B		0	0	0		97	-	0,66 (IV)	303 (M) (A)

87

**Beispiel 56 A**

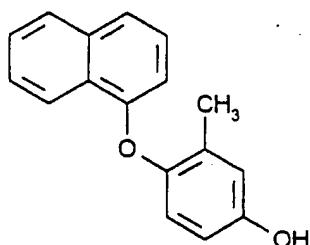
4-(Naphthyl-1-oxy)phenol



Zur Suspension der Verbindung aus 51 A (25,8 g; 110 mmol) in 50%iger wäßriger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (400 ml) tropft man bei 0°C eine Lösung von NaNO<sub>2</sub> (7,6 g; 110 mmol) in Wasser (45 ml) und läßt 10 Minuten nachröhren. Anschließend wird die Reaktionsmischung 2,5 h auf 100°C erwärmt und nach dem Abkühlen mit Dichlormethan (3 x 150 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser (1 x 100 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan chromatographiert.  
 5 Ausbeute: 6,1 g (24% d.Th.)  
 R<sub>f</sub> = 0,39 (IV)  
 10 MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 237 (M+H)

**Beispiel 57 A**

15 3-Methyl-4-(naphthyl-1-oxy)phenol

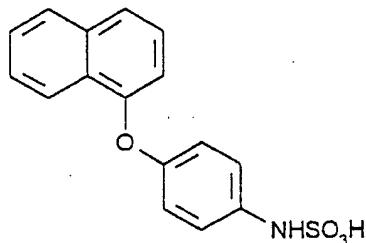


Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Synthese des Beispiels 56 A ausgehend von Beispiel 39 A (5,0 g; 20 mmol).  
 20 Ausbeute: 2,1 g (42% d.Th.)  
 R<sub>f</sub> = 0,36 (IV)  
 MS (DCI, NH<sub>3</sub>): 251 (M+H)

86

**Beispiel 58 A**

[4-(Naphthyl-1-oxy)phenyl]aminosulfonsäure

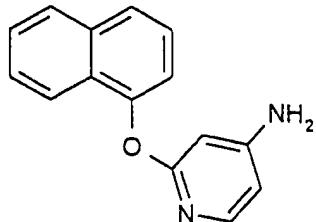


- Zur Lösung von Chlortrimethylsilan (6,93 g; 63,8 mmol) in Cyclohexan tropft man bei 5°C unter Argon Triethylamin (6,44 g; 63,8 mmol) zu und lässt 1 h bei Eiskühlung röhren. Die Verbindung aus Beispiel 51 A (15,0 g; 63,8 mmol) wird in Cyclohexan (350 ml) heiß gelöst und bei 5°C zur Lösung von Chlortrimethylsilan / Triethylamin getropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt und ausgefallenes Triethylammoniumchlorid wird abfiltriert. Man wäscht mit Cyclohexan nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Dichlormethan (120 ml) aufgenommen und unter Argon bei -15°C über einen Zeitraum von 40 min tropft man Chlorsulfonsäure(trimethylsilyl)ester (12,0 g; 63,8 mmol) zu. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei -15°C gerührt, anschließend unter Argon filtriert, bei -15°C tropfenweise mit Trifluoressigsäure (7,3 g; 63,8 mmol) versetzt und noch 3 h bei -15°C nachgerührt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet.
- Ausbeute: 5,6 g (28% d.Th.)
- Smp.: 220°C
- MS (FAB): m/z = 316 (M+H)

**Beispiel 59 A**

4-Amino-2-(naphthyl-2-oxy)-pyridin

89



Eine Suspension von 4-Amino-2-chlorpyridin (4,20 g; 32,7 mmol), 1-Naphthol (7,06 g; 49,0 mmol) und Kaliumcarbonat (6,77 g; 49,0 mmol) in Pyridin (50 ml) wird zum Rückfluß erhitzt, mit Kupfer-(II)-oxid (5,8 g; 73,5 mmol) versetzt, und noch 18 Stunden bei Rückflußtemperatur nachgerührt.

5 Anschließend wird Pyridin i. Vak. abkondensiert, der Rückstand wird in Dichlormethan (100 ml) aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser gewaschen und die wäßrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten Dichlormethanphasen werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. 10 Vak. eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:Ethylacetat (10:1) chromatographiert.

Ausbeute: 4,63 g (60 % der Theorie)

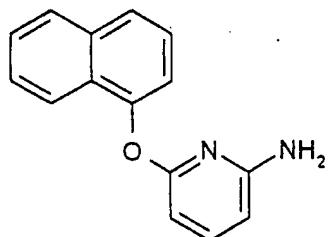
Smp: 156°C

$R_f = 0,12$  (VI)

15 MS ( $\text{CDCl}_3, \text{NH}_3$ ):  $m/z = 237$  ( $M+\text{H}$ )

### Beispiel 60 A

6-Amino-2-(naphthalen-1-yl)-pyridin



In Analogie zu Beispiel 59 A wurden 6-Amino-2-chlorpyridin (6,60 g; 51,3 mmol) und 1-Naphthol (11,1 g; 77,0 mmol) umgesetzt.

20 Ausbeute: 4,04 g (33 % der Theorie)

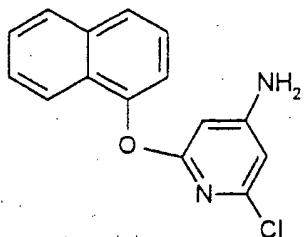
$R_f = 0,59$  (IV)

MS (ESI):  $m/z = 237$  ( $M+\text{H}$ )

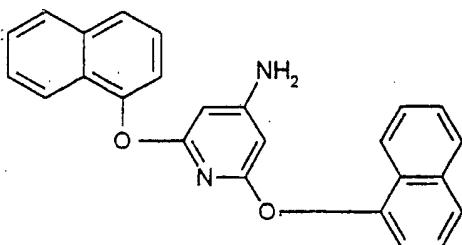
50

**Beispiele 61 A und 62 A**

4-Amino-2-chlor-6-(naphthyl-1-oxy)pyridin (Beispiel 61 A)



4-Amino-2,6-[bis(naphthyl)-1-oxy]pyridin (Beispiel 62 A)



5

In Analogie zu Beispiel 59 A wurden 4-Amino-2,6-dichlorpyridin (4,96g; 30,4 mmol) und 1-Naphthol (6,58g; 45,6mmol) umgesetzt.

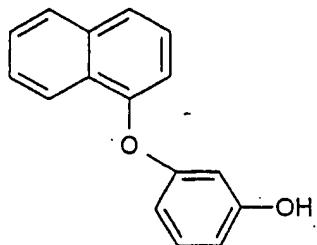
- Ausbeute: (Beispiel 61 A): 0,14 g (1,8% d.Th.)  
 Smp.: 174°C  
 10 R<sub>f</sub> = 0,37 (IV)  
 MS (DCI/NH<sub>3</sub>): m/z = 271 (M+H)

- Ausbeute: (Beispiel 62 A): 3,59 g (44% d.Th.)  
 Smp.: 169°C  
 R<sub>f</sub> = 0,48 (IV)  
 15 MS (DCI/NH<sub>3</sub>): m/z = 379 (M+H)

**Beispiel 63 A**

3-(Naphthyl-1-oxy)phenol

91



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Synthese des Beispiel 56 A ausgehend von Beispiel 45 A (9,40 g; 40,0mmol).

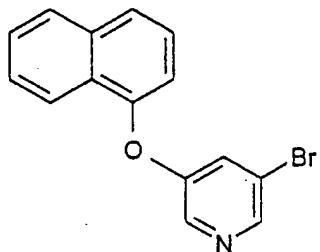
Ausbeute: 3,08 g (33% d.Th.)

5  $R_f = 0,41$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 237$  ( $\text{M}+\text{H}$ )

#### Beispiel 64 A

3-Brom-5-(naphthyl-1-oxy)pyridin



10 3,5-Dibrompyridin (24,9 g; 105 mmol), 1-Naphthol (15,1 g; 105 mmol) und Kaliumcarbonat (21,8 g; 158 mmol) werden in Pyridin (200 ml) unter Argon vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird zum Rückfluß erhitzt, nach 15 min bei Kupfer-(II)-oxid (0,8 g; 10 mmol) versetzt und anschließend weitere 10 h zum Rückfluß erhitzt.

15 Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung filtriert und der Rückstand mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, und nach erneuter Filtration wird die Dichlormethan-Lösung mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten Dichlormethan-Phasen 20 werden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an

92

Kieselgel mit Toluol : Essigester (10:1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird aus Diethylether / Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 2,9 g (10 % d.Th.)

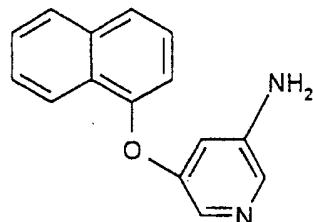
Smp.: 59-61°C

5 R<sub>f</sub> = 0,54 (IV)

MS (DCI/NH<sub>3</sub>): m/z = 300, 302 (M+H)

### Beispiel 65 A

3-Amino-5-(naphthyl-1-oxy)pyridin



10 In Kaliumamid [26,4 mmol, hergestellt aus Kalium, (1.03 g) und kat. Mengen FeCl<sub>3</sub>] in flüssigem Ammoniak (50 ml) wird bei -33°C eine Lösung des Beispiels 64 A (1,98 g; 6,6 mmol) in THF (15 ml) getropft.

Nach 10 min wird NH<sub>4</sub>Cl (2,0 g) zugegeben und man lässt den Ammoniak abdampfen. Der Rückstand wird mit einer konz. wäßrigen NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (25 ml) 15 und Wasser (25 ml) versetzt und mit Dichlormethan extrahiert (5 x 25 ml). Die vereinten org. Phasen werden mit Wasser (1 x 25 ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 1,40 g (90 % d.Th.)

Smp.: 91-92°C

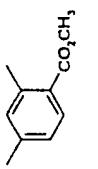
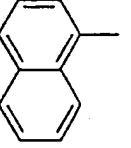
20 R<sub>f</sub> = 0,22 (VII)

MS (ESI): m/z = 237 (M+H)

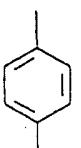
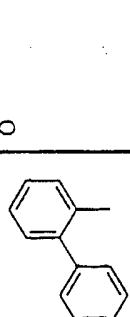
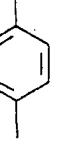
In Analogie zu Beispiel 1 A werden die in der Tabelle IV dargestellten Verbindungen hergestellt:

Tabelle IV:

 $R^1\text{-D-G-NO}_2$ 

Bsp.-Nr.	$R^1$	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	$R_f$	MS (m/z)
66 A	O	a) 	85			0,53 (XXXIX)	341 (M+NH4) (B)
67 A	$CH_3O_2C$	O 	74		66-7,5	0,46 (V)	296 (M+Nu) (C)

94

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
68 A		O		81	72,5-4	0,66 (IV)	314 (M+Na) (C)
69 A		O		60	53-6	0,69 (IV)	294 (M+Na) (C)
70 A		O		90	44-6	0,71 (XXX)	280 (M+Na) (C)

85

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
71 A		O		71	72-5	0,68 (XXX)	280 (M+Na) (C)
72 A		O		84	68,5-71,5	0,43 (IV)	296 (M+Na) (C)
73 A		O		61	62-4	0,65 (IV)	252 (M+Na) (C)
74 A		O		59	-	0,69 (IV)	266 (M+Na) (C)

96

Bsp.-Nr.	R <sup>t</sup>	D	G	Austenite (% ad.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
75 A		O		98			
76 A		O		95			
77 A		O		88	106-9 0,58 (XXX)		294 (M+Na) (C)

97

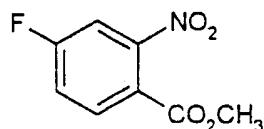
Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	D	C	Aushenre (°C d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>r</sub>	MS (m/z)
78 A	O		88		0,66 (IV)	252 (M+Na) (C)	
79 A	O		89	59-61	0,75 (IV)	280 (M+Na) (C)	
80 A	O		51	81-3	0,72 (XXX)	322 (M+Na) (C)	

a) Reaktionstemperatur: 80°C

Beispiel 81 A

98

4-Fluoro-2-nitrobenzoësäuremethylester



5. Thionylchlorid (31,5 ml; 0,432 mol) wurde bei 0°C langsam zu einer Lösung von  
4-Fluoro-2-nitrobenzoësäure (16,0 g; 86,4 mmol) in Methanol (240 ml) getropft.  
Nach Aufwärmen auf RT, Rühren über Nacht und 4h Kochen unter Rückfluß  
wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingeengt und zwischen Essigester und  
Kaliumhydrogencarbonatlösung verteilt. Trocknen und Einengen der organischen  
Phase ergaben gelbes Öl.
- 10 Ausbeute: 15,7 g (85 % d.Th.)  
 $R_f = 0,53$  (XXIX)  
MS (EI): m/z = 199 (M)

In Analogie zu den Beispielen 29 A (Methode A) und 30 A (Methode B) werden  
die in Tabelle V aufgeführten Beispiele hergestellt:

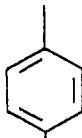
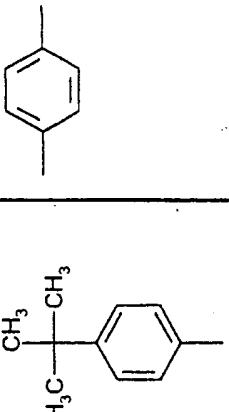
gg

Tabelle V:

 $R^1-O-G-NH_2$ 

Bsp.-Nr.	Methode	$R^1$	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	$R_f$	MS (m/z)
82 A	B			84	-	0,49 (IV)	294 (M+H) (B)
83 A	A			99	-	0,17 (IV)	244 (M+H) (C)

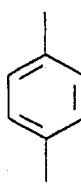
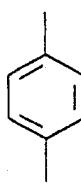
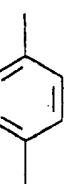
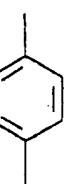
100

Bsp.-Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
84 A	A			96	-	0,29 (IV)	262 (M+H) (C)
85 A	A			91	-	0,30 (IV)	242 (M+H) (C)

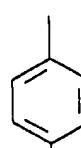
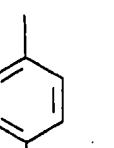
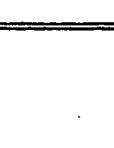
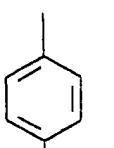
10

Bsp.-Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
86 A	A	<chem>C</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	79	-	0,31 (IV)	228 (M+H) (C)
87 A	A	<chem>CC(C)c1ccc(cc1)C</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	89	90-3	0,15 (X)	228 (M+H)
88 A	A	<chem>CC(C)c1ccc(cc1)C(=O)OC</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	38	76	0,10 (X)	244 (M+H) (C)

102

Bsp.-Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	G	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
89 A	A			86	66-72 (X)	0,14 (X)	200 (M+H) (C)
90 A	A			81	88-90 (X)	0,14 (X)	214 (M+H) (C)
91 A	A			86	85-8 (X)	0,16 (X)	262 (M+H) (C)

103

Bsp.-Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
92 A	A			95	-	0,21 (X)	242 (M+H) (C)
93 A	A			93	-	0,18 (X)	242 (M+H) (C)
94 A	A			88	-	0,20 (X)	199 (M) (D)

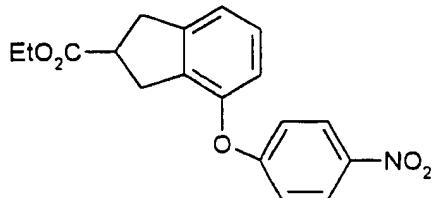
104

Bsp.-Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
95 A	A			95	-	0,22 (X)	227 (M) (D)
96 A	A			96	92,5	0,18 (X)	269 (M) (D)

105

Beispiel 97 A

4-(2-Ethoxycarbonylindan-4-oxy)-1-nitrobenzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 A ausgehend von 4-Fluor-1-nitrobenzol (3,76 g; 26,7 mmol) und 4-Hydroxy-indan-2-carbonsäureethylester (5,50 g; 26,7 mmol; EP 425 946).

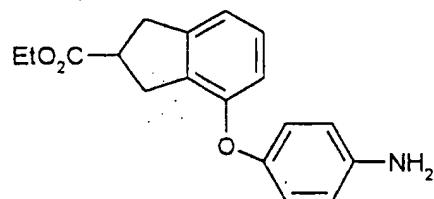
Ausbeute: 0,70 g (7,5 % d.Th.)

 $R_f = 0,37$  (X)MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 345 (M+NH<sub>4</sub>)

10

Beispiel 98 A

4-(2-Ethoxycarbonyl-indan-4-oxy)-anilin



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 30 A ausgehend von Beispiel 97 A (0,70 g; 2,14 mmol).

15

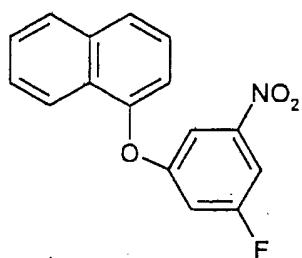
Ausbeute: 0,616 g (94 % d.Th.)

 $R_f = 0,12$  (XXXI)MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 315 (M+NH<sub>4</sub>)

106

Beispiel 99 A

3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-1-nitrobenzol



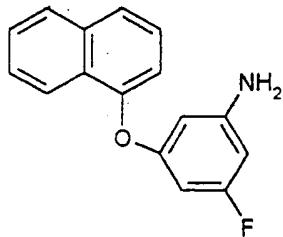
Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiel 13 A ausgehend von 1-Naphthol (13,59 g; 94,3 mmol) und 3,5-Difluornitrobenzol (15,00 g; 94,3 mmol).

Ausbeute: 17,9 g (67 % d.Th.)

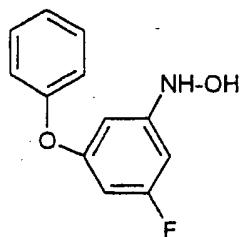
 $R_f = 0,32$  (III)MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 425 (M+NH<sub>4</sub>)10 Beispiele 100 A und 101 A

3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-anilin (Beispiel 100 A)

N-[3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-phenyl]hydroxylamin (Beispiel 101 A)



Beispiel 100 A



Beispiel 101 A

15 Eine Lösung des Beispiels 99A in Methanol (200 ml) und THF (15 ml) wird mit Palladium, 10 % auf Aktivkohle (0,2 g) versetzt und bei 1 atm bis zur Aufnahme von 1,8 l Wasserstoff hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10:1) chromatographiert.

**107**

Ausbeute (Beispiel 100 A): 3,92 g (44 % d.Th.)

$R_f$  = 0,55 (IV)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 254 (M+H)

Ausbeute (Beispiel 101 A): 5,2 g (47 % d.Th.)

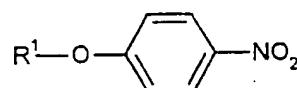
5  $R_f$  = 0,33 (IV)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 270 (M+H)

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1A werden die in Tabelle VI aufgeführten Beispiele hergestellt:

**Tabelle VI**

10.



15

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
102 A		84	205	0,34 (XVI)	321 (M-H) (C)
103 A		74	80	0,17 (XXXV)	285 (M+H) (C)
104 A		99	-	0,80 (VII)	311 (M+H) (C)
105 A		74	215	-	269 (M-H) (C)

a) ausgehend von 2-Acetyl-1,2,3,4H-Tetrahydroisoquinolin-5-ol

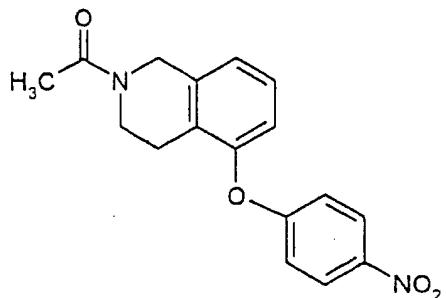
b) ausgehend von N-Methyl-1,2,3,4H-tetrahydroisoquinolin-5-ol, das nach Bull. Soc. Chim. Fr. 1961, 270 aus Isochinolin-5-ol hergestellt wurde

c) ausgehend von N-Allyl-1,2,3,4H-tetrahydroisoquinolin-5-ol, das nach DOS 3329098 aus Isochinolin-5-ol hergestellt wurde

20

**108****Beispiel 106 A**

1-(2-Acetyl-1,2,3,4H-tetrahydroisoquinolin-5-oxy)-4-nitrobenzol



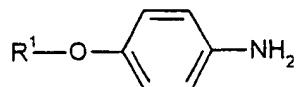
Eine Lösung von Beispiel 105 A (12 g; 45 mmol), Acetanhydrid (4,3 ml; 5 45 mmol) und Pyridin (3,6 ml; 45 mmol) in Dichlormethan wurde 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf RT wurde der Reaktionsansatz auf Eis gegeben, viermal mit Wasser gewaschen und eingeengt. Der Rückstand wurde aus Dichlormethan / Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 11,1 g (79% d.Th.)  
10 Smp.: 137°C  
MS (ESI): m/z = 313 (M+H)

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 29 A (Methode A) und Beispiel 30 A (Methode B) wurden die in der Tabelle VII aufgeführten Beispiele hergestellt:

109

Tabelle VII



5

Bsp.-Nr.	$\text{R}^1$	Methode	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	$R_f$	MS (m/z)
107 A		A	61	173	0,21 (VII)	-
108 A		A	98	-	0,13 (XXXV)	-
109 A		B	74	-	0,13 (VIII)	283 (M+H) (C)
110 A		B	86	97-98	0,23 (XXVII)	283 (M+H) (C)

a) ausgehend von Beispiel 104 A

*140***Beispiel 111 A**

2-Fluoro-6-nitrobenzoësäure



In Analogie zu Kaminski et al. J. Med. Chem. 1987, 30, 2047 wurde Beispiel  
5 111 A hergestellt.

Ausbeute: 70 % d.Th.

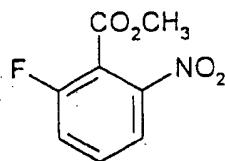
Fp.: 149-51°C

 $R_f = 0,35$  (XXXIX)

MS 185 (M) (A)

10 **Beispiel 112 A**

2-Fluoro-6-nitrobenzoësäuremethylester



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 81 A wurde Beispiel 112 A hergestellt.

Ausbeute: 93 % d.Th.

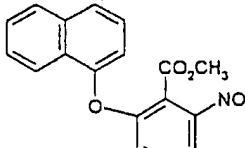
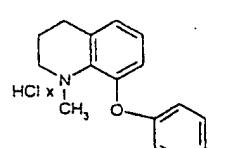
15 Fp: 60-1°C

 $R_f = 0,83$  (XXVII)

MS 199 (M) (A)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1A wurden die Beispiele der Tabelle VIII hergestellt.

*AAA*Tabelle VIII

Bsp.		Ausbeute (%)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
113 A		20	Öl	0,61 (IV)	346 (M+NO <sub>2</sub> ) (C)
114 A <sup>a)</sup>		48		0.76 (XXXVIII)	285 (M-Cl) (C)

5      a) nach Herstellung des Hydrochlorids durch Behandlung des freien Amins mit 1N HCl/Ether; ausgehend von N-Methyl-1,2,3,4H-tetrahydrochinolin-8-ol, das nach DOS 750339 aus Chinolin-8-ol hergestellt wurde

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 30A wurden die Beispiele der Tabelle IX hergestellt.

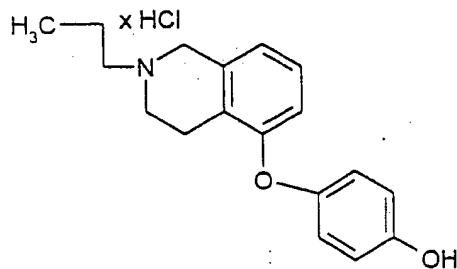
*112*

Tabelle IX

Bsp.		Ausbeute (%)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
115 A		71	Öl	0,42 (VI)	294 (M+H) (C)
116 A		12	Öl	0,6 (XXXVIII)	455 (M+H) (C)

## 5 Beispiel 117 A

2-Propyl-5-(4-hydroxyphenoxy)-[1,2,3,4H]-Tetrahydroisochinolin



In Analogie zu Beispiel 56 A und Fällung mit 1N HCl/Ether wurde Beispiel 117 A hergestellt.

10 Ausbeute: 47 % d.Th.

Fp: 239-40°C

R<sub>f</sub> = 0,58 (XL)

MS 284 (M+H) (C)

113

 $R^1-O-G-NO_2$ 

Tabelle X

In Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 A wurden die in der Tabelle X aufgeführten Beispiele hergestellt.

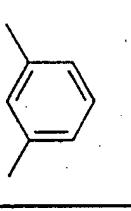
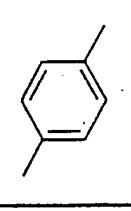
Bsp.Nr.	$R^1$	G	Ausbeute (%)	$R_f$	Smp. (°C)	MS (m/z)
118 A			78,5	0,46 (XVI)	-	301 (M+H) (E)
119 A			78,8	0,19 (VII)	215	321 (M-1) (APCI)

114

Tabelle X: (Fortsetzung)

Bsp.Nr.	R <sup>1</sup>	G	Ausbeute (%)	R <sub>f</sub>	Smp. (°C)	MS (m/z)
120 A <sup>a)</sup>			72	0,67 (XXXIII)	211	324 (M+H) (E)
121 A <sup>b)</sup>				54	0,38 (XLII)	199
122 A				45,2	0,55 (X)	145-48°C 296 (M+H) (E)

Tabelle X: (Fortsetzung)

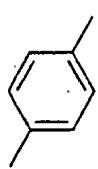
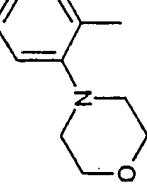
Bsp.Nr.	R <sup>1</sup>	G	Ausbeute (%)	R <sub>f</sub>	Smp. (°C)	MS (m/z)
123 A <sup>a)</sup>	H <sub>3</sub> C-N		24	0,48 (XXXIII)	112	285 (M+H) (E)
124 A	H <sub>3</sub> C-N		4,1	0,29 (XLJ)		

- a) Reaktion bei 140°C  
 b) nach Reaktion vollständige Acetylierung mit Acetanhydrid, Pyridin, RT.

116

 $R^1-O-G-NH_2$ Tabelle XI

In Analogie zur Herstellung des Beispiels 29 A wurden die in der Tabelle XI aufgeführten Beispiele hergestellt.

Bsp.Nr.	$R^1$	G	Ausbeute (%)	$R_f$	Smp. (°C)	MS (m/z)
125 A		100	0,32 (XVI)	128		
126 A		100	0,11 (VII)	210		

117

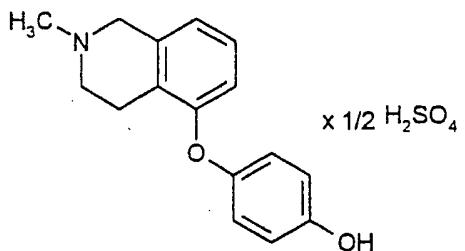
**Tabelle XI:** (Fortsetzung)

		91	0,53 (XXXIV)	187	294
127 A					293 (M+H) (E)
128 A		38	0,28 (XL)		
129 A		97	0,32 (XLII)	109	266 (M+H) (E)
130 A		86	0,3 (XL)	amorph	255 (M+H) (E)

118

Beispiel 131 A

4-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl-oxy)-phenol-semi-hydrosulfat



Zu einer Suspension der Verbindung aus Beispiel 108 A (5 g, 19,7 mmol) in  
 5 20 %iger Schwefelsäure (200 g) wird eine 5 %ige wäßrige  $\text{NaNO}_2$ -Lösung (30 ml,  
 21,7 mmol) innerhalb von 60 min bei einer Temperatur von 3-4°C zugetropft.  
 Anschließend wird überschüssiges Nitrit durch Zugabe von 200 mg Amidschwefelsäure zerstört und der Ansatz 4 h auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 3°C abgekühlt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit  
 10 Isopropanol gewaschen.

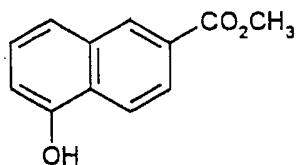
Ausbeute: 4,1 g (68 % d.Th.)

 $R_f = 0,28$  (XXXIII)

Smp.: 207°C

MS (DCI, Isobutan): m/z = 256 ( $\text{M}+\text{H}$ )15 Beispiel 132 A

5-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäuremethylester



5-Methoxy-2-naphthoësäure (49,7 g; 0,246 mol, J. Med. Chem. 1993, 36, 2485) in  
 Eisessig (450 ml) und in 48 %iger wäßriger Bromwasserstofflösung (450 ml) wird  
 20 15 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung im  
 Vakuum eingeengt und nach Zugabe in Wasser wird mit Dichlormethan extrahiert.

**149**

Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in MeOH (1,6 l) gelöst. Die Lösung wird mit Chlorwasserstoff gesättigt (ca. 1 h), wobei sich die Reaktionsmischung auf Rückflußtemperatur erwärmt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan:Ethylacetat (20:1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird mit Dichlormethan/Petrolether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

10 Ausbeute: 31,5 g (63 % d. Th.)

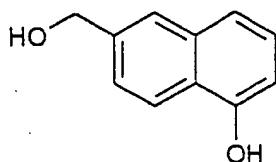
Smp.: 116 - 117°C

$R_f = 0,33$  (IV)

MS (ESI): m/z = 220 ( $M + NH_4$ )

### Beispiel 133 A

15 6-Hydroxymethyl-1-naphthol



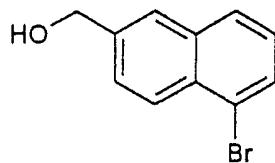
Zur Lösung des Beispiels 132 A (18,2 g; 90 mmol) in THF (500 ml) tropft man eine 1N Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF (112,5 ml; 112,5 mmol) bei 20-25°C. Nach 3 h versetzt man mit konz. wäßriger  $NH_4Cl$ -Lösung (250 ml) und extrahiert mit Ethylacetat (3x). Die vereinten organischen Phasen werden mit konz. wäßriger  $NH_4Cl$ -Lösung gewaschen (2x), getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 11,7 g (75 % d.Th.)  
Smp.: 169-170°C  
25  $R_f = 0,22$  (Dichlormethan:Ethylacetat = 10:1)  
MS (DCI): m/z = 192 ( $M+NH_4$ )

120

Beispiel 134 A

1-Brom-6-hydroxymethyl-naphthalin



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 133 A  
5 ausgehend von 5-Brom-naphthalin-2-carbonsäuremethylester (104,7 g, 395 mmol;  
Aust. J. Chem. 1965, 18, 1351).

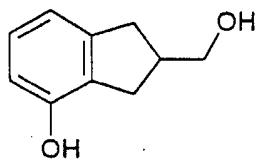
Ausbeute: 78,7 g (84 % d.Th.)

 $R_f = 0,52$  (VII)MS (DCI/NH<sub>3</sub>): m/z = 254 (M+NH<sub>4</sub>)

10

Beispiel 135 A

4-Hydroxy-2-hydroxymethyl-indan



15

Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 133 A ausge-  
hend von 4-Hydroxyindan-2-carbonsäureethylester (10,0 g; 48,5 mmol; EP  
425 946).

Ausbeute: 7,0 g (84 % d.Th.)

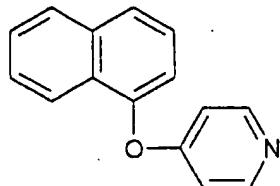
Smp.: 101°C

 $R_f = 0,33$  (VII)MS (DCI/NH<sub>3</sub>): m/z = 224 (M+NH<sub>4</sub>)

121

Beispiel 136 A

4-(1-Naphthyoxy)-pyridin



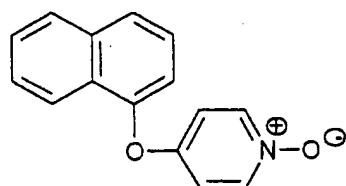
Eine Suspension von 1-Naphthol (24,00 g; 166,5 mmol), 4-Chlorpyridin-Hydrochlorid (24,97 g; 166,5 mmol) und Kaliumcarbonat (46,02 g; 332,9 mmol) wird in Pyridin (200 ml) mit Argon deoxygeniert. Anschließend wird Kupfer-(II)-oxid (26,48 g; 332,9 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht unter Rückfluß unter Argon gerührt. Anschließend wird das Pyridin im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol: EE (10:1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird in Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 6,80 g (18 % d.Th.)

Smp.: 85-86°C

15  $R_f = 0,29$  (VII)MS (DCI/NH<sub>3</sub>): m/z = 222 (M+H)Beispiel 137 A

4-(1-Naphthyoxy)-pyridin-N-oxid



20 Eine Lösung von Beispiel 136 A (6,62 g; 29,9 mmol) in Dichlormethan (40 ml) wird mit m-Chlorperbenzoësäure, 80 %ig (7,10 g; 32,9 mmol), versetzt, 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend noch 2 h zum Rückfluß erhitzt. Die

## 122

Reaktionsmischung wird zweimal mit ges. wäßriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die vereinten wäßrigen Phasen werden mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten Dichlormethan-Phasen werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Dichlormethan/Petrolether kristallisiert.

5 Ausbeute: 3,85 g (54 % d.Th.)

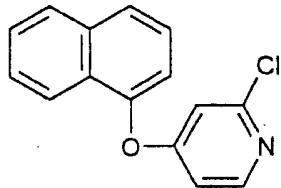
Smp.: 128°C

MS (ESI): m/z = 260 (M+Na)

Beispiel 138 A

2-Chlor-4-(1-naphthyloxy)-pyridin

10



15

Eine Suspension von Beispiel 137 A (4,50 g; 19,0 mmol) in Phosphorylchlorid (50 ml) wird innerhalb von 1,5 h auf Rückflußtemperatur erhitzt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Das Phosphorylchlorid wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird mit Eiswasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:EE (5:1) chromatographiert.

20

Ausbeute: 2,99 g (60 % d.Th.)

R<sub>f</sub> = 0,58 (IV)

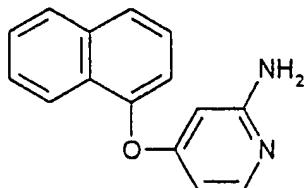
20

MS (ESI): m/z = 256 (M+H)

123

Beispiel 139 A

2-Amino-4-(1-naphthoxy)-pyridin



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 65 A  
5 ausgehend von Beispiel 138 A (2,08 g; 8,13 mmol).

Ausbeute: 1,32 g (69 % d.Th.)

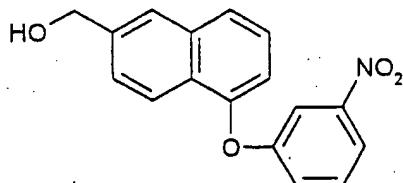
Smp.: 97-99°C

 $R_f = 0,23$  (VII)

MS (ESI): m/z = 237 (M+H)

10 Beispiel 140 A

1-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-2-oxy)-3-nitrobenzol



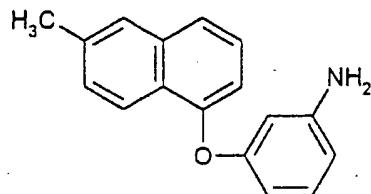
Eine Lösung von Beispiel 133 A (9,40 g; 54,0 mmol) in DMF (200 ml) wird mit Kaliumcarbonat (7,50 g; 54,0 mmol) versetzt, 1 h bei Raumtemperatur gerührt.  
15 Nach Zugabe von 3-Fluor-1-nitrobenzol (7,60 g; 54,0 mmol) wird die Reaktionsmischung über Nacht unter Argon bei 155°C (Badtemperatur) gerührt. Anschließend wird das DMF im Vakuum abkondensiert, der Rückstand wird mit Wasser und Ethylacetat (1:1) aufgenommen und filtriert. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase noch dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit ges. wässriger NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan: EE (20:1) chromatographiert.  
20

124

Ausbeute: 1,75 g (11 % d.Th.)

 $R_f = 0,56$  (Dichlormethan:EE = 20:3)MS (DCI/NH<sub>3</sub>): m/z = 313 (M+NH<sub>4</sub>)Beispiel 141 A

5      3-(6-Methyl-naphthyl-1-oxy)-anilin



Eine Suspension des Beispiels 140 A (1,94 g; 6,60 mmol) und Palladium auf Aktivkohle, 10 %ig (0,6 g) in THF:MeOH (1:1, 50 ml) wird 3 h bei 3 bar Wasserstoff hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan chromatographiert.

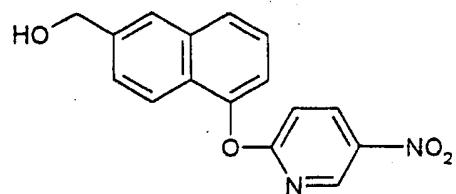
Ausbeute: 1,05 g (64 % d.Th.)

 $R_f = 0,60$  (Dichlormethan)

MS (ESI): m/z = 250 (M+H)

15      Beispiel 142 A

2-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-5-nitro-pyridin



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 12 A ausgehend von Beispiel 133 A (10,0 g; 57,4 mmol).

20      Ausbeute: 15,2 g (88 % d.Th.)

125

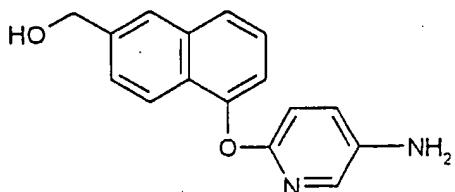
Smp.: 94°C

 $R_f = 0,12$  (IV)

MS (ESI): m/z = 297 (M+H)

Beispiel 143 A

- 5     5-Amino-2-(6-hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-pyridin



Eine Suspension des Beispiels 142 A (10,3 g; 34,8 mmol) und Platin auf Aktivkohle, 10 %ig (1,0 g) in THF (80 ml) wird 4 h bei Raumtemperatur und 1 bar Wasserstoff hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert  
10 und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 9,2 g (89 % d.Th.)

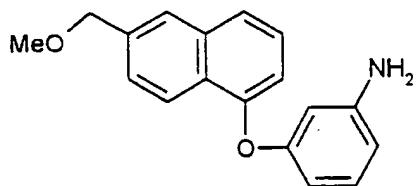
Smp.: 163°C

 $R_f = 0,09$  (VII)

MS (ESI): m/z = 267 (M+H)

15    Beispiel 144 A

- 3-(6-Methoxymethyl-naphthyl-1-oxy)-anilin



Zu Natriumhydrid, 60 %ig in Paraffinöl (0,152 g; 3,80 mmol) in THF (5 ml) gibt man bei 50°C (Badtemperatur) Jodmethan (0,853 g; 6,01 mmol), tropft dann eine Lösung des Beispiels 140 A (0,901 g; 3,05 mmol) in THF (10 ml) innerhalb von 15 min zu und lässt noch 10 min bei 50°C röhren. Nach Zugabe von Wasser wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden zweimal mit ges.  
20

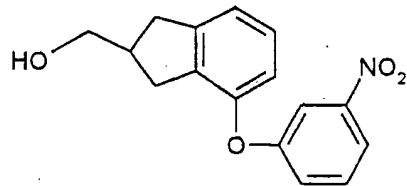
**126**

wässriger NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan chromatographiert. Das so erhaltene 1-(6-Methoxymethylnaphthyl-1-oxy)-3-nitrobenzol (0,43 g) wird ohne weitere Reinigung mit Platin auf Aktivkohle, 10 %ig (0,1 g) in THF (15 ml) 5 h bei Raumtemperatur und 1 bar Wasserstoff hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan:EE (20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,070 g (7 % d.Th.)  
 $R_f = 0,50$  (Dichlormethan:EE = 10:1)  
10 MS (EI): m/z = 279 (M)

**Beispiel 145 A**

(R,S)-1-(2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-3-nitrobenzol



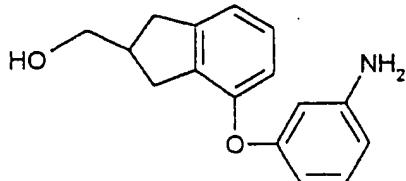
Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 140 A  
15 ausgehend von Beispiel 135 A (60,0 g; 365,4 mmol).

Ausbeute: 34,4 g (32 % d.Th.)  
Smp.: 77-79°C  
 $R_f = 0,24$  (VI)  
MS (ESI): m/z = 286 (M+H)

127

Beispiel 146 A

(R,S)-3-(2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-anilin



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 30 A  
5 ausgehend von Beispiel 145 A (4,45 g; 15,60 mmol).

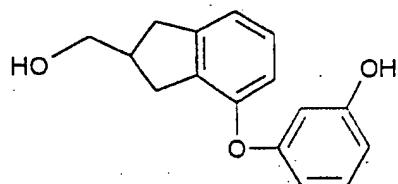
Ausbeute: 3,93 g (97 % d.Th.), Öl

 $R_f = 0,42$  (VII)

MS (ESI): m/z = 256 (M+H)

Beispiel 147 A

10 (R,S)-3-(2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 56 A  
ausgehend von Beispiel 146 A (3,07 g; 12,0 mmol).

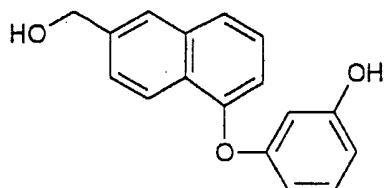
Ausbeute: 1,17 g (38 % d.Th.)

 $R_f = 0,49$  (VII)MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 274 (M+NH<sub>4</sub>)

128

Beispiel 148 A

3-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-phenol



Eine Lösung des Beispiels 134 A (88,9 g; 375 mmol) und 3-Methoxyphenol  
 5 (88,3 g; 651 mmol) in Pyridin (1000 ml) wird mit Kaliumcarbonat (89,9 g;  
 651 mmol) versetzt, mit Argon deoxygeniert und unter Argon auf Rückflußtempe-  
 ratur erhitzt. Nach Zugabe von Kupfer-(II)-oxid (38,8 g; 488 mmol) wird die  
 Reaktionsmischung über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf  
 Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat wird im  
 10 Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, erneut fil-  
 triert und das Filtrat wird dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und  
 im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan:EE  
 (5:2) chromatographiert. Das so erhaltene Gemisch von 3-(6-Hydroxymethyl-  
 15 naphthyl-1-oxy)-anisol ( $R_f = 0,56$  (VII)), Beispiel 134 A ( $R_f = 0,51$  (VII)) und 3-  
 Methoxyphenol ( $R_f = 0,6$  (VII)) im Verhältnis 49 %:32 %:5 % (HPLC) wird in N-  
 Methylpyrrolidon (470 ml) vorgelegt, mit wasserfreiem Natriumsulfid (111,2 g;  
 1,42 mol) versetzt und 3 h bei 140°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird  
 anschließend in 2N HCl (1000 ml) eingetragen und mit 20 %iger Salzsäure auf pH  
 2-3 gestellt. Die Mischung wird dann dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die  
 20 vereinten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, über  
 $MgSO_4$  getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:EE (10:3) chromatographiert.

Ausbeute: 8,7 g (9 % d.Th.)

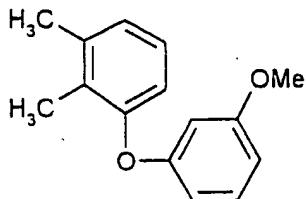
$R_f = 0,54$  (Tol:EE = 5:4)

25 MS (DCI/NH<sub>3</sub>): m/z = 284 ( $M+NH_4$ )

Beispiel 149 A

129

3-(2,3-Dimethylphenoxy)-anisol

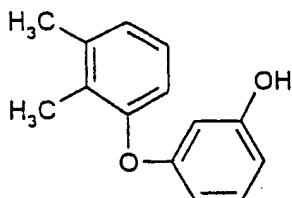


2,3-Dimethyl-1-brombenzol (80,0 g; 0,432 mol), 3-Methoxyphenol (107,3 g; 0,865 mol) und Kaliumcarbonat (119,5 g; 0,865 mol) werden unter Argon in Pyridin (350 ml) vorgelegt und auf 100°C erhitzt. Nach Zugabe von Kupfer-(II)-oxid (51,6 g; 0,648 mol) wird der Ansatz bei 140°C geführt. Nach 15 h und 40 h wird nochmals 2,3-Dimethyl-1-brombenzol (80,0 g; 0,432 mol nach 15 h und 66,0 g; 0,357 mol nach 40 h) zugegeben. Nach 64 h wird der Ansatz im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit halbkonz. Salzsäure auf pH 2-3 eingestellt. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Tol:EE = 5:1 chromatographiert.

Ausbeute: 94,9 g (36 % d.Th.)  
 $R_f = 0,76$  (Toluol)  
 MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 246$  ( $M+\text{NH}_4$ )

Beispiel 150 A

3-(2,3-Dimethylphenoxy)-phenol



Beispiel 149 A (109,6 g; 480 mmol) wird in 48 % wäßrigem Bromwasserstoff (900 ml) und Essigsäure (1500 ml) vorgelegt und über Nacht unter Rückfluß geführt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingeengt, der Rückstand in

**130**

führt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:EE (10:1) chromatographiert.

5

Ausbeute: 86,5 g (83 % d.Th.)

$R_f = 0,15$  (Toluol)

MS (ESI): m/z = 215 (M+H)

**Beispiel 151 A**

10      Thiocyansäure-4,4,4-trifluorbutylester



15      Eine gerührte Lösung von 4,4,4-Trifluorbutanol (35 g; 0,027 mol) und Triethylamin (28,3 g; 0,280 mol) in 200 ml Dichlormethan wurde bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung von Methansulfonsäurechlorid (32,1 g; 0,280 mol) in 100 ml Dichlormethan versetzt. Nach Ende der Zugabe wurde weitere 30 min gerührt, dann auf Eis gegossen und anschließend die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck aufkonzentriert. Es wurden 55 g rohes 4,4,4-Trifluorbutyl-methansulfonat als orangefarbene Flüssigkeit erhalten.

20      Das Mesylat (55 g) wurde mit Natriumthiocyanat (30,6 g; 0,30 mol) in Aceton (300 ml) 6 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Mischung auf Eis gegossen, die Phasen getrennt und die organische über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Aufkonzentrieren unter verminderter Druck wurden 41 g (89 % d.Th.) Thiocyansäure-4,4,4-trifluorbutylester als Öl erhalten.

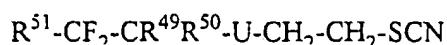
25

$^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\text{CFCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: -66,3

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  [ppm]: 2,15 (m, 2H); 2,3 (m, 2H); 3,05 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H)

## 131

Analog Beispiel 151A wurden die in der Tabelle XII aufgeführten Verbindungen hergestellt.

Tabelle XII

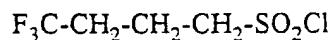
5

Bsp.Nr.	U	R <sup>49</sup>	R <sup>50</sup>	R <sup>51</sup>	Ausbeute [%]
152 A	O	H	H	F	91,5
153 A	O	CF <sub>3</sub>	H	F	94
154 A	CH <sub>2</sub>	F	F	F	93
155 A	-	Cl	F	Cl	55

10

Beispiel 156 A

4,4,4-Trifluorbutansulfonsäurechlorid



15

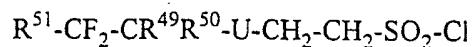
In eine Lösung von Beispiel 151 A (40 g; 0,236 mol) in wäßriger Essigsäure (150 ml Essigsäure und 70 ml Wasser) wurde bei 20 bis 40°C Chlor eingeleitet und der Fortschritt der Reaktion gaschromatografisch verfolgt. Als die Chlorierung vollständig war, wurde der Überschuß Chlor mittels Durchleitung eines Stickstoffstromes verdrängt, 200 ml Wasser zugefügt und die Reaktionsmischung mit Dichlormethan mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, davon abfiltriert und unter verminderter Druck aufkonzentriert. Man erhielt 44 g (89 % d.Th.) 4,4,4-Trifluorbutansulfonsäurechlorid als gelbes Öl.

<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>; CFCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: -66,65 (t, J = 10 Hz)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ [ppm]: 3,8 (m, 2H); 2,35 (m, 4H)

**132**

Analog Beispiel 156 A wurden die in Tabelle XIII aufgeführten Verbindungen hergestellt.

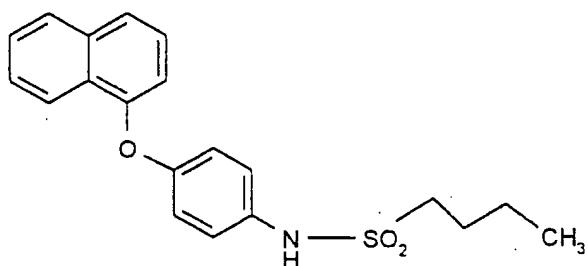
**Tabelle XIII**

5	Bsp. Nr.	U	R <sup>49</sup>	R <sup>50</sup>	R <sup>51</sup>	NMR-Daten (CDCl <sub>3</sub> ) <sup>19</sup> F: CFCl <sub>3</sub> / <sup>1</sup> H: TMS: δ [ppm]	Ausbeute [%]
	157 A	O	H	H	F	-74,5 (t, 8Hz)/4,2 (m, 2H); 3,95 (m, 4H)	87
	158 A	O	CF <sub>3</sub>	H	F	-74,2/4,45 (m, 2H); 4,2 (m, 1H); 3,95 (m, 2H)	75
	159 A	CH <sub>2</sub>	F	F	F	-74,2 (CF <sub>3</sub> ); -118 (CF <sub>2</sub> )/ 3,8 (m, 2H); 2,4 (m, 4H)	91
10	160 A	-	Cl	F	Cl	-68,5 (2F); -120 (1F)	60

133

Herstellungsbeispiele**Beispiel 1 (Methode A)**

1-N-(1-Butylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



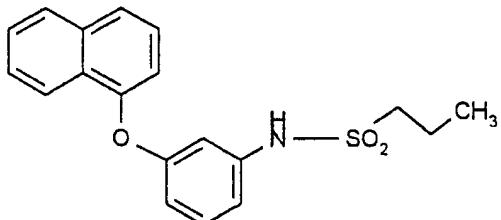
5 Zur Lösung des Beispiels 51 A (17,0 g; 72,3 mmol) in Dichlormethan (300 ml) tropft man bei RT unter Argon eine Lösung von n-Butylsulfonylchlorid (9,5 ml; 72,0 mmol) in Dichlormethan (100 ml) und lässt 1 h bei RT röhren. Nach Zugabe von Pyridin (11,7 ml, 140 mmol) lässt man über Nacht bei RT röhren. Die Reaktionsmischung wird nacheinander gewaschen mit Wasser, 1 N Salzsäure (2x),  
 10 Wasser (2x), getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird heiß aus Ethanol umkristallisiert und anschließend in Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von Aktivkohle wird filtriert, im Vakuum eingeengt und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 12,7 g (49% d.Th.)  
 15 Smp.: 108-109°C  
 $R_f = 0,32$  (IV)  
 MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 373$  ( $M+\text{NH}_4$ )

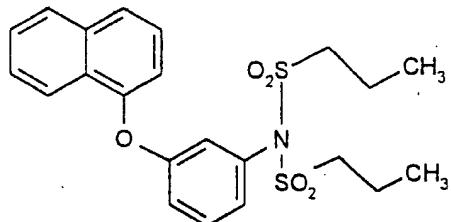
134

**Beispiele 2 und 3 (Methode B)**

3-(Naphthyl-1-oxy)-1-N-(1-propylsulfonyl)-aminobenzol (Beispiel 2)



3-(Naphthyl-1-oxy)-1-Bis-N-(1-propylsulfonyl)aminobenzol (Beispiel 3)



5

Zur Lösung von Beispiel 45 A (353 mg; 1,50 mmol) in Dichlormethan (10 ml) tropft man bei RT unter Argon 1-Propansulfonylchlorid (224 mg; 1,57 mmol) und Triethylamin (304 mg; 3,00 mmol) und lässt über Nacht bei RT röhren. Nach Zugabe von Dichlormethan (40 ml) wird mit Wasser (50 ml), 2 N Salzsäure (2 x 50 ml), 5%ige Schwefelsäure (70 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan : Ameisensäure (200:1) chromatographiert.

Ausbeute (Beispiel 2): 259 mg (51% d.Th.)

15 R<sub>f</sub> = 0,40 (XV)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 359 (M+NH<sub>4</sub>)

Ausbeute (Beispiel 3): 111 mg (16% d.Th.)

Smp.: 112°C

18 R<sub>f</sub> = 0,48 (XV)

20 MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 465 (M+NH<sub>4</sub>)

In Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 (Methode A) und der Beispiele 2 und 3 (Methode B) werden die in Tabelle 1 aufgeführten Beispiele hergestellt:

135

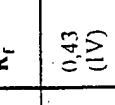
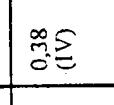
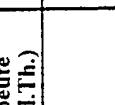
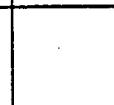
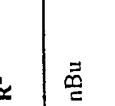
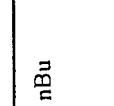
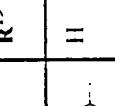
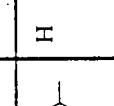
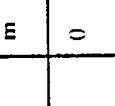
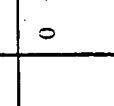
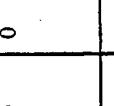
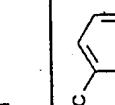
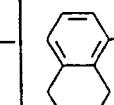
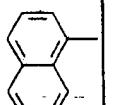
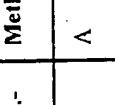
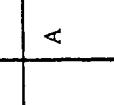
$R^1 - (CH_2)_n - D - (CH_2)_m - G - N - SO_2 - R^2$

$R^{19}$

Tabelle 1:

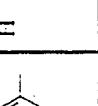
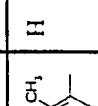
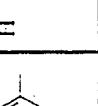
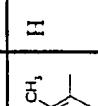
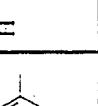
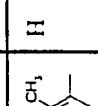
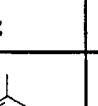
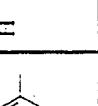
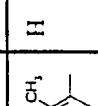
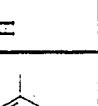
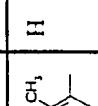
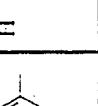
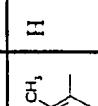
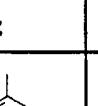
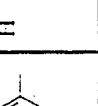
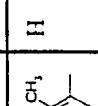
Bsp.-Nr.	Methode	$R^1$	$n$	$D$	$m$	$G$	$R^{19}$	$R^2$	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	$R_f$	MS m/z
4	A		0	0	0		H	$CH_3$	81	138-9	0,09 (IV)	331 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
5	A		0	0	0		H	Et	66	125-6	0,13 (IV)	345 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
6	A		0	0	0		H	nPr	84	150-1	0,56 (XVII)	359 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
7	A		0	0	0		H	nBu	86	108	0,35 (IV)	373 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
8	A		0	0	0		H	nBu	46	107	0,40 (IV)	407 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)

136

Bsp.-Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	n	D	m	G	R <sup>19</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
9	A		0	0	0		H	nBu	84	105	0,43 (IV)	351 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
10	A		0	0	0		H	nBu	66	88	0,38 (IV)	377 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
11	A		0	0	0		H	nBu	75	121-2	0,87 (XVII)	423 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
12	A		0	0	0		H	nBu	44	84	0,32 (IV)	375 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
13	B		0	0	0		H		52	159	0,11 (IV)	490 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
14	B		0	0	0		H		37	134	0,29 (X)	407 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
15	A		0	0	0		H	nBu	81	130	0,16 (IV)	389 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)

Bsp.-Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	n	D	m	G	R <sup>19</sup>	R <sup>2</sup>	Ausheute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
16	A	CO <sub>2</sub> nBu	0	0	0		H	nBu	85	64	0,28 (IV)	473 (M+NI <sub>4</sub> ) (B)
17	B		0	0	0		H	nOct	52	79	0,40 (IV)	429 (M+NI <sub>4</sub> ) (B)
18	A		1	0	0		H	nBu	43	120	0,31 (IV)	387 (M+NI <sub>4</sub> ) (B)
19	A		1	0	0		H	nBu	49	135	0,25 (IV)	387 (M+NI <sub>4</sub> ) (B)
20	A		0	0	0		H	nBu	89	89	0,29 (IV)	387 (M+NI <sub>4</sub> ) (B)
21	A		0	0	0		H	iPr	32	123	0,73 (VII)	359 (M+NI <sub>4</sub> ) (B)
22	B		0	0	0		H		45	121	0,61 (VI)	419 (M+NI <sub>4</sub> ) (B)

- 38 -

Bsp.-Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	n	D	m	G	R <sup>19</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
23	B		0	0	0		H	-CH <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub>	51	91	0,45 (VII)	399 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
24	A		0	0	0		H	nBu	68	107	0,42 (IV)	387 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
25	A		0	0	0		H		54	99-101	0,41 (IV)	421 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
26	A		0	0	1		H	nBu	53	135	0,37 (IV)	392 (M+Na) (C)
27	A		0	0	1		H	nBu	39	-	0,41 (IV)	392 (M+Na) (C)
28	A		0	0	0		H		71	114	0,43 (IV)	421 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
29	B		0	0	0		H		75	68-70	0,58 (VII)	472 (M+Na) (C)

139

Bsp.-Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	n	D	m	G	R <sup>19</sup>	R <sup>2</sup>	Ausheute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
30	B		0	0	0		11	nPent	66	75	0,37 (IV)	387 (M+NI <sub>4</sub> ) (B)
31	B		0	0	0		H	nHex	62	68	0,45 (IV)	401 (M+NI <sub>4</sub> ) (B)
32	A		0	0	0		H	nBu	83	127-28	0,73 (VII)	357 (M+H) (B)
33	A		0	0	0		H		60	161-2	0,74 (VII)	391 (M+H) (B)
34	A		0	0	0		H	nBu	63	-	0,38 (X)	373 (M+NI <sub>4</sub> ) (B)
35	A		0	0	0		H	nBu	83	103-4	0,20 (VII)	357 (M+H) (B)
36	B		0	0	0		H		72	104,5	0,51 (XVIII)	452 (M+NI <sub>4</sub> ) (B)

-40

Bsp-Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	n	D	m	G	R <sup>19</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
37	B		0	0	0		H		60	163	0,66 (IV)	441 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
38	A		0	0	0		H		70	150-1	0,27 (VII)	429 (M+H) (C)
39	A		0	0	0		H		81	171-3	0,70 (IX)	358 (M+K) (B)
40	A		0	0	0		H		63	205-7	0,70 (XX)	392 (M+K) (B)
41	A		0	0	0		H		81	159	0,32 (IV)	452 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
42	A		0	0	0		H		38	111	0,83 (VII)	385 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
43	A		0	0	0		H		92	-	0,32 (IV)	452 (M+K) (C)

141

Bsp.-Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	n	D	m	G	R <sup>19</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
44	A		0	S	0		H	nBu	86	100	0,95 (VII)	389 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
45	A		0	0	0		H	nBu	76	-	0,80 (X)	391 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
46	B		0	0	0		H		59	108	0,44 (IV)	462 (M+K) (C)
47	B		0	0	0		H		27	146	0,41 (IV)	441 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
48	B		0	0	0		H		71	141	0,12 (IV)	463 (M+K) (C)
49	B		0	0	0		H		16	178	0,38 (IV)	485,487 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
50	B		0	0	0		H		56	95	0,43 (IV)	374 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)

142

Bsp.-Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	n	D	m	G	R <sup>19</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
51	A		0	0	0		H		77	139,5	0,28 (X)	407 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
52	A		0	0	0		H	nPent	57	-	0,30 (X)	387 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
53	B		0	0	0		H	nPent	39	140	0,19 (IV)	371 (M+H) (B)
54	B		0	0	0		-SO <sub>2</sub> -Pent	nPent	20	100	0,68 (IV)	505 (M+H) (B)
55	B		0	0	0		H	nHex	56	-	0,69 (XXI)	401 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
56	B		0	0	0		H	Et	41	108	0,48 (XXV)	345 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
57	B		0	0	0		-SO <sub>2</sub> Et	Et	48	55	0,82 (XXV)	437 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)

73

Rsp.-Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	n	D	m	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
58	B		0	0	0		H	Me	60	-	331 (M+NH <sub>4</sub> ) (B) (XV)
59	B		0	0	0		-SO <sub>2</sub> Me	Me	22	145	0,69 (XV) (B) 409 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
60	B		0	0	0		H	nBu	31	-	0,34 (VI) 431 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
61	B		0	0	0		-SO <sub>2</sub> nBu	nBu	38	114-6	0,74 (VI) 551 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
62	B		0	0	0		H		8	165-7	0,58 (VI) 421 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
63	B		0	0	0		H		41	141-2	0,58 (VI) 421 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
64	B		0	0	0		H	nOct	51	-	0,64 (XV) 429 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)

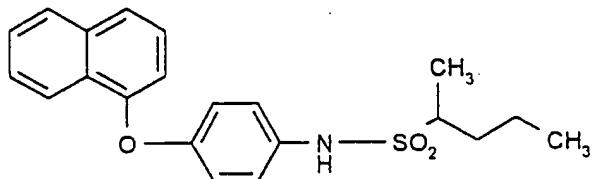
74

Bsp.-Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	n	D	m	G	R <sup>19</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
65	A		0	0	0		H		58	115	0,58 (IV)	393 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
66	A		0	0	0		H		89	-	0,69 (VII)	371 (M+H) (B)
67	A		0	0	0		H		69	156,5	0,71 (VII)	405 (M+H) (B)
68	A		0	0	0		H		79	-	0,29 (IV)	465 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
69	A		0	NH	0		H		83	105-7	0,42 (VI)	372 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
70	A		0	NH	0		H		61	100-2	0,42 (VI)	406 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
71	A		0	O	0		H		43	-	0,45 (IV)	485,487 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)

145

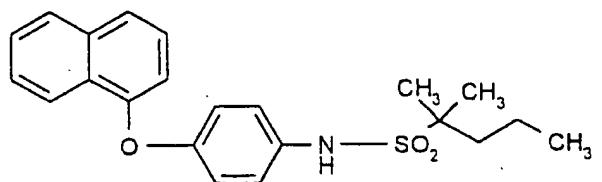
**Beispiele 72 und 73**

1-N-[1-(Methyl)butylsulfonyl]amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol (Beispiel 72)



1-N-[1-(1,1-Dimethyl)butylsulfonyl]amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol (Beispiel 73)

5



Zur Lösung des Beispiels 1 (500 mg, 1,40 mmol) in THF (15 ml) tropft man unter Argon bei -70°C bis -78°C n-Butyllithium, 1,6 N in Hexan (1,84 ml; 2,94 mmol) und läßt 2 h bei -20°C bis -30°C rühren. Das Reaktionsgemisch wird auf -70°C bis -78°C abgekühlt und eine Lösung von Jodmethan (199 mg; 1,40 mmol) in THF (5 ml) wird bei dieser Temperatur zugetropft. Man läßt 1 h bei -70°C bis -78°C nachröhren und läßt den Ansatz auf RT erwärmen. Nach Zugabe von 1 N Salzsäure (10 ml) wird mit Ethylacetat (30 ml) verdünnt und geschüttelt. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit Ethylacetat (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%iger wäßriger Natriumthiosulfatlösung (2 x 20 ml) und mit Wasser (3 x 40 ml) gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand (442 mg) wird in THF (10 ml) gelöst und nach Zugabe von Beispiel 1 (60,0 mg, 0,17 mol) wird bei -70°C bis -78°C unter Argon n-Butyllithium, 1,6 N in Hexan (1,8 ml; 2,94 mmol) zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 2 h bei 0°C gerührt, auf -70°C bis -78°C abgekühlt und eine Lösung von Jodmethan (199 mg; 1,40 mmol) in THF (5 ml) wird zugetropft. Nach einer Nachrührzeit von 1 h bei -70°C bis -78°C wird der Ansatz auf RT erwärmt und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Das Rohprodukt (523 mg) besteht aus einem Gemisch der Beispiele 72, 73 und 1 im Verhältnis 66:18:16. Die Abtrennung der Verbindungen 72 und 73 aus diesem Gemisch gelingt durch préparative HPLC (Säule: 250 x 20 mm gefüllt mit

140

Kromasil 100, C-18, 5 µm; Fluß: 15 ml/Min; Fließmittel: 25% Wasser, 75% Methanol; T = 40°C).

Ausbeute (Beispiel 72): 222 mg (38% d.Th.)

Retentionszeit (HPLC): 7,07 min

5 MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 387 (M+NH<sub>4</sub>).

Ausbeute (Beispiel 73): 59 mg (10% d.Th.)

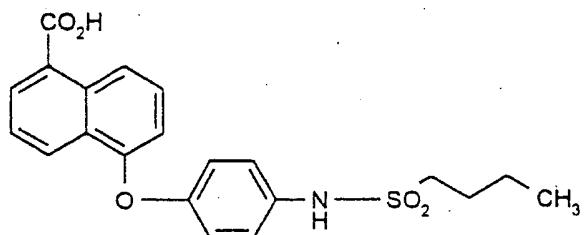
Smp.: 97-98°C

Retentionszeit (HPLC): 8,45 min

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 401 (M+NH<sub>4</sub>).

#### 10 Beispiel 74

5-[4-(n-Butylsulfonyl)aminophenyl-1-oxy]-naphthalin-1-carbonsäure



Zur Lösung des Beispiels 16 (4,10 g; 9,0 mmol) in Dioxan (20 ml) tropft man bei RT eine Lösung von Kaliumhydroxid (1,51 g; 27,0 mmol) in Wasser (10 ml) und lässt über Nacht bei RT röhren. Nach Zugabe von Wasser (100 ml) wird mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Die organische Phase wird verworfen und die wäßrige Phase wird mit 2 N Salzsäure auf pH 3 gestellt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, mit Wasser (50 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

15 Ausbeute: 3,16 g (88% d.Th.)

Ausbeute: 3,16 g (88% d.Th.)

Smp.: 193°C

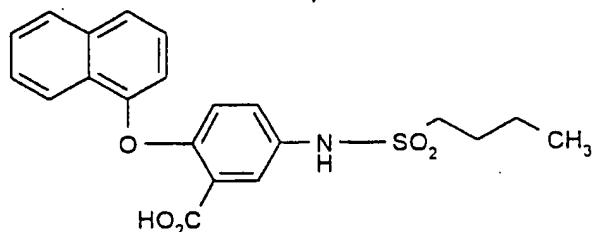
R<sub>f</sub> = 0,24 (XXII)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 417 (M+NH<sub>4</sub>)

#### Beispiel 75

5-[N-(n-Butylsulfonyl)amino]-2-(naphthyl-1-oxy)benzoësäure

147



In Analogie zur Herstellung des Beispiels 74 wurde die Titelverbindung ausgehend von Beispiel 43 (3,74 g; 9,4 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 3,49 g (93% d.Th.)

5 Smp.: 162°C

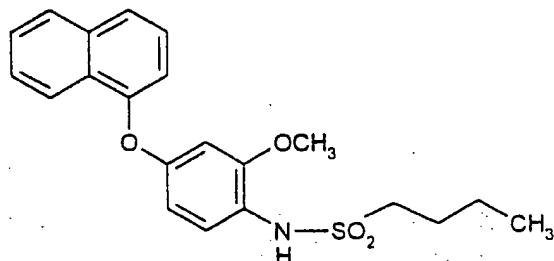
$R_f = 0,22$  (XXII)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 417 (M+NH<sub>4</sub>)

### Beispiel 76

1-[N-(n-Butylsulfonyl)amino]-2-methoxy-4-(naphthyl-1-oxy)benzol

10



15

Eine Lösung des Beispiels 15 (463 mg; 1,25 mmol) in Aceton (10 ml) wird bei RT mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (345 mg; 2,50 mmol) und nach 10 min mit Jodmethan (177 mg; 1,25 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch lässt man 48 h bei RT röhren und destilliert das Lösemittel danach im Vakuum ab. Der Rückstand wird in Wasser (50 ml) aufgenommen und mit Ethylacetat (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10:1) chromatographiert.

Ausbeute: 180 mg (39% d.Th.)

Smp.: 119°C

20

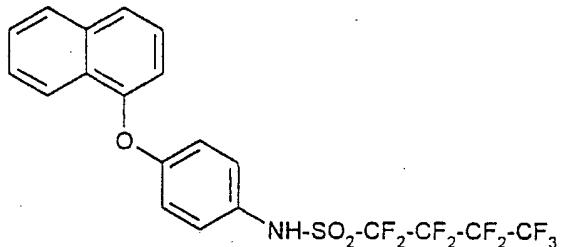
$R_f = 0,35$  (IV)

MS (ESI): 424 (M+K)

140

**Beispiel 77**

1-[N-(Nonafuorbutylsulfonyl)amino]-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



Zur Lösung der Verbindung aus Beispiel 51 A (1,20 g; 5,10 mmol) in THF (20 ml) tropft man unter Argon bei -70°C bis -75°C n-Butyllithium, 1,6 N in Hexan (3,50 ml; 5,61 mmol) und lässt 30 min nachröhren. Die entstandene Reaktionsmischung wird bei -70°C bis -75°C zu einer Lösung von Perfluorbutan-1-sulfofluorid (1,54 g; 5,10 mmol) in THF (20 ml) getropft. Man lässt den Ansatz auf RT erwärmen, zieht das Lösemittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand in Dichlormethan (40 ml) auf. Man wäscht mit 1 N Salzsäure (2 x 40 ml), filtriert über Kieselgur, wäscht mit Wasser (40 ml), trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und zieht das Lösemittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 665 mg (25% d.Th.)

15 Smp.: 75°C

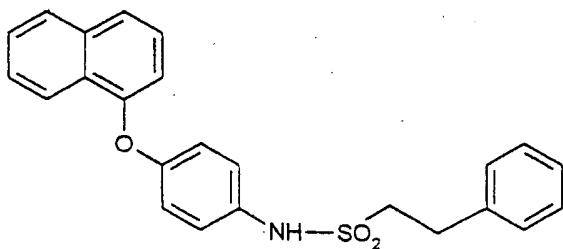
$R_f = 0,38$  (X)

MS (FAB): m/z = 517 (M)

**Beispiel 78**

4-(Naphthyl-1-oxy)-1-[N-(2-phenylethylsulfonyl)amino]benzol

20



140

Eine Lösung von Beispiel 22 (630 mg; 1,57 mmol) in Ethanol (30 ml) und THF (20 ml) wird mit 5% Palladium auf Aktivkohle (100 mg) versetzt und 43 h unter 3 bar H<sub>2</sub> hydriert. Nach dem Absaugen über Kieselgur wird das Lösemittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand an Kieselgel mit Petrolether : Diethylether (5:1) chromatographiert. Man erhält ein Gemisch der Beispiele 22 und 78 im Verhältnis 1;3:1 ( $R_f = 0,74$  (II)), welches in Ethanol (20 ml) aufgenommen wird und erneut nach Zugabe von 5% Palladium auf Aktivkohle (100 mg) bei 40°C und 3 bar H<sub>2</sub> hydriert wird. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur abgesaugt, das Lösemittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 260 mg (41% d.Th.)

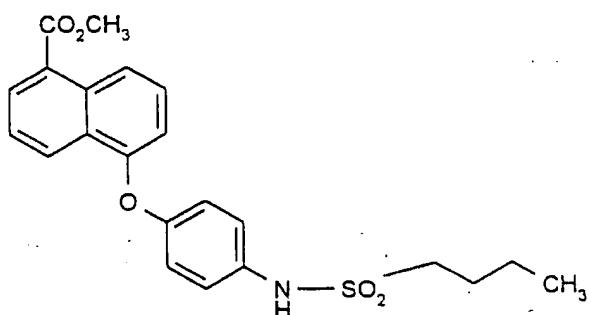
Smp.: 109,5°C

$R_f = 0,74$  (II)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 421 (M+NH<sub>4</sub>)

## 15 Beispiel 79

5-[4-(n-Butylsulfonyl)aminophenyl-1-oxy]-naphthalin-1-carbonsäuremethylester



Zur Suspension der Verbindung aus Beispiel 74 (1,25 g; 3,15 mmol) in Dichlormethan (14 ml) gibt man bei -10°C nacheinander Methanol (0,64 ml; 15,8 mmol), 4-N,N-Dimethylaminopyridin (38mg; 0,32 mmol) und N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (0,66 g; 3,46 mmol) und lässt den Ansatz über Nacht unter Rühren auf RT erwärmen. Nach Zugabe von Dichlormethan wird mit Wasser (50 ml), ges. wäßrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2x50 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeengt.

*15a*

Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10:1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,94 g (72% d.Th.)

Smp.: 98°C

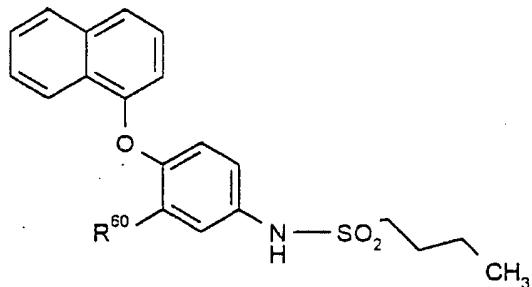
5 R<sub>f</sub> = 0,23 (IV)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 431 (M+NH<sub>4</sub>)

In Analogie zur Herstellung des Beispiels 79 werden die in der Tabelle 2 aufgeführten Beispiele hergestellt:

Tabelle 2

10



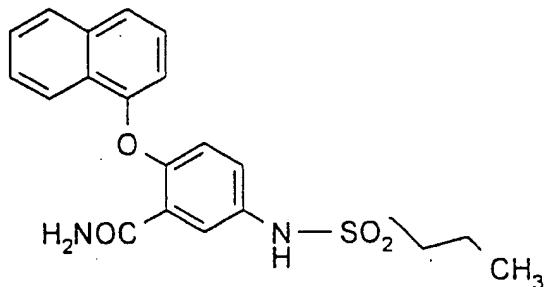
15

Bsp.-Nr.	R <sup>60</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
80	COO <i>i</i> Pr	21	109	0,28 (IV)	459 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
81		56	142,5	0,27 (XXIV)	471 (M+H) (B)
82		25	84	0,28 (XXV)	428 (M+H) (C)
83		25	76	0,64 (XXV)	459 (M+Na) (C)

151

**Beispiel 84**

5-[N-(n-Butylsulfonyl)amino]-2-(naphthyl-1-oxy)benzoësäureamid



Zur Lösung des Beispiels 75 (799 mg; 2,00 mmol) und N-Methylmorpholin  
 5 (0,33 ml; 3,00 mmol) in Ethylacetat (10 ml) tropft man bei -15°C unter Argon  
 Isobutylchloroformiat (0,40 ml; 3,00 mmol) und läßt 1 h bei -15°C röhren.  
 Anschließend wird 25%ige wäßriger Ammoniak-Lösung (0,47 ml; 6,3 mmol)  
 zugetropft und man läßt den Ansatz auf RT erwärmen. Nach Zugabe von  
 10 Ethylacetat (80 ml) und THF (20 ml) wird mit 50%ige wäßriger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung  
 (50 ml) und ges. NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und  
 das Lösemittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird mit Ethylacetat /  
 Diethylether (2:1, 6 ml) verrührt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, mit  
 Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

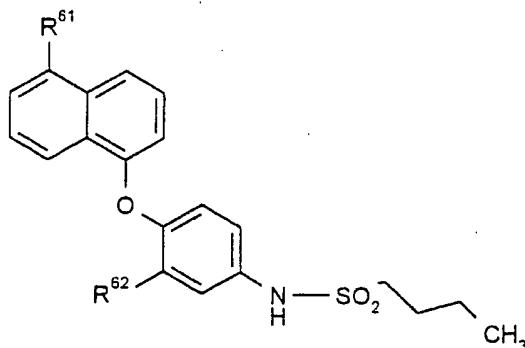
Ausbeute: 630 mg (79% d.Th.)  
 15 Smp.: 214°C  
 $R_f = 0,11$  (XXII)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 416 (M+NH<sub>4</sub>)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 84 werden die in Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

152

Tabelle 3

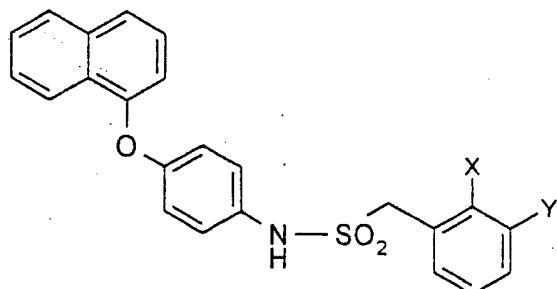


5

Bsp.-Nr.	R <sup>61</sup>	R <sup>62</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
85	CONH <sub>2</sub>	H	32	206	0,45 (XXII)	416 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
86	H	CONHCH <sub>3</sub>	82	204	0,11 (XXII)	430 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 29 A erfolgt die Herstellung der in Tabelle 4 aufgeführten Verbindungen:

Tabelle 4



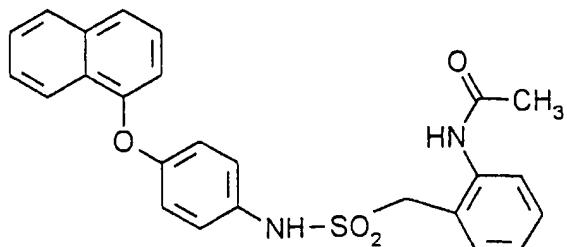
10

Bsp.-Nr.	Edukt Bsp.-Nr.	X	Y	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
87	36	NH <sub>2</sub>	H	57	103,5	0,50 (VII)	405 (M+H) (B)
88	41	H	NH <sub>2</sub>	70	182	-	405 (M+H) (C)

153

**Beispiel 89**

1-[N-(2-Acetylaminophenylmethylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



Zur Lösung der Verbindung aus Beispiel 87 (250 mg; 0,62 mmol) und  
 5 Triethylamin (125 mg; 1,24 mmol) in Dichlormethan (5 ml) tropft man  
 Acetylchlorid (49 mg; 0,62 mmol) und lässt 3 h bei RT röhren. Die  
 Reaktionsmischung wird gewaschen mit Wasser (5 ml), 2 N Salzsäure (2 x 5 ml)  
 und Wasser (5 ml), getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der  
 Rückstand wird in THF (8 ml) aufgenommen, bei 0°C mit einer Lösung von LiOH  
 10 x  $\text{H}_2\text{O}$  (52 mg; 1,24 mmol) tropfenweise versetzt und über Nacht bei RT gerührt.  
 Das THF wird im Vakuum abgezogen und durch Zugabe von 1 N Salzsäure wird  
 pH 2 eingestellt. Das Produkt wird mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-  
 Phasen werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeengt.

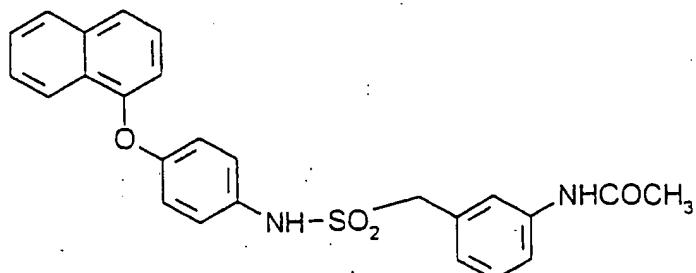
Ausbeute: 209 mg (75% d.Th.)

15 Smp.: 173,5°C

 $R_f = 0,38$  (VII)MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ): m/z = 464 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )**Beispiel 90**

1-[N-(3-Acetylaminophenylmethylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)-benzol

20



154

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Herstellung von Beispiel 89 ausgehend von Beispiel 88 (500 mg; 1,23 mmol).

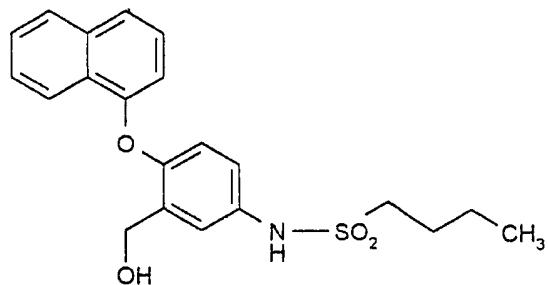
Ausbeute: 232 mg (42% d.Th.)

Smp.: 169°C

5 MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 464 (M+NH<sub>4</sub>)

### Beispiel 91

1-[N-(Butylsulfonyl)amino]-3-hydroxymethyl-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



10 Eine Lösung des Beispiel 43 (750 mg; 1,81 mmol) in THF (6 ml) tropft man unter Argon bei RT zu einer 1 N Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF (2,0 ml; 2,0 mmol) und THF (5 ml) und lässt über Nacht bei RT röhren. Nach Zugabe von ges. wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (30 ml) wird mit Ethylacetat (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeengt.

15 Ausbeute: 698 mg (100%)

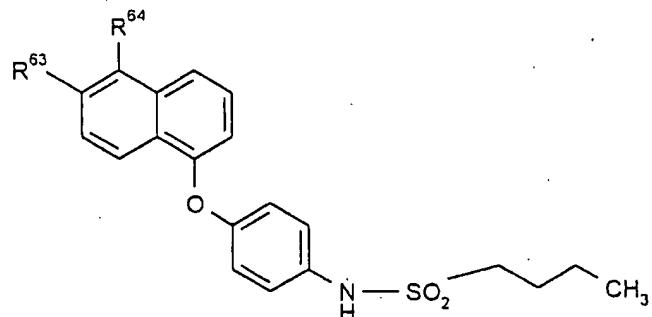
R<sub>f</sub> = 0,61 (VII)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 403 (M+NH<sub>4</sub>)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 91 werden die in der Tabelle 5 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

155

Tabelle 5:

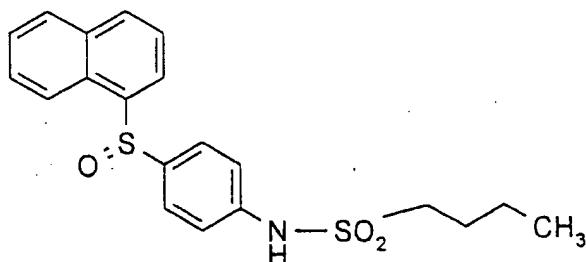


5

Bsp.-Nr.	R <sup>63</sup>	R <sup>64</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
92	CH <sub>2</sub> OH	H	51	200	0,06 (IV)	403 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
93	H	CH <sub>2</sub> OH	91	-	0,13 (VI)	403 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)

## Beispiel 94

1-Naphthyl-4-[N-(n-butylsulfonyl)amino]phenyl-sulfoxid



Eine Lösung des Beispiels 44 (500 mg; 1,34 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wird mit m-Chlorperbenzoësäure, 80%ig (290 mg; 1,34 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser (2 x 20 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 402 mg (78% d.Th.)

15 Smp.: 161°C

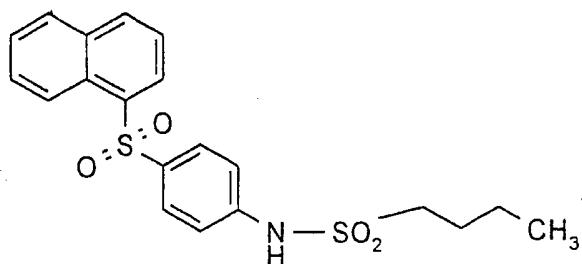
R<sub>f</sub> = 0,40 (VII)

- 156 -

MS (ESI): m/z = 426 (M+K)

### Beispiel 95

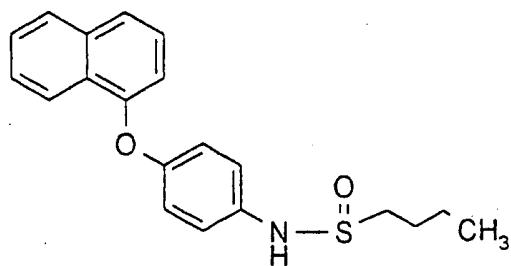
1-Naphthyl-4-[N-(n-butylsulfonyl)amino]phenyl-sulfon



- 5 Eine Lösung des Beispiels 44 (500 mg; 1,34 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wird mit m-Chlorperbenzoësäure, 80%ig (580 mg; 2,68 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach Filtration wird das Filtrat mit Wasser (2 x 15 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether verrührt und anschließend an Kieselgel mit Toluol :  
 10 Ethylacetat (8:1) chromatographiert.  
 Ausbeute: 218 mg (40% d.Th.)  
 Smp.: 180°C  
 $R_f = 0,67$  (VII)  
 MS (ESI): m/z = 442 (M+K)

15 **Beispiel 96**

1-[N-(n-Butylsulfinylamino)-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



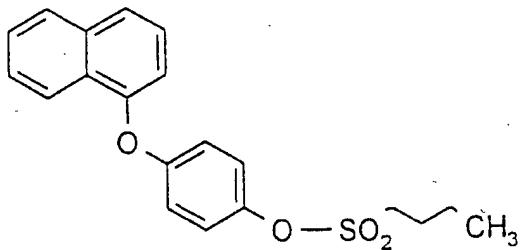
- 157 -

Zur Lösung des Beispiels 51 A (3,50g; 15,0 mmol) und Pyridin (2,40 g; 30,0 mmol) in Dichlormethan gibt man n-Butansulfonylchlorid (2,20 g; 15,8 mmol; Herstellung nach JOC, 1968, 33, 2104) und lässt über Nacht bei RT röhren. Das Reaktionsgemisch wird in Dichlormethan (70 ml) und Wasser (30 ml) eingetragen  
 5 und gerührt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 440 mg (9% d.Th.)  
 Smp.: 138-139°C  
 $R_f = 0,06$  (VI)  
 10 MS (ESI): m/z = 362 (M+Na)

### Beispiel 97

1-(n-Butylsulfonyloxy)-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



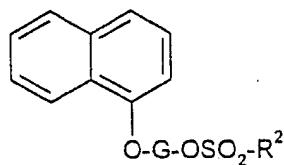
Zur Lösung von Beispiel 56 A (300 mg; 1,27 mmol) in Dichlormethan (10 ml)  
 15 gibt man bei RT Triethylamin (0,35 ml; 2,54 mmol) und 1-Butansulfonsäurechlorid (0,18 ml; 1,33 mmol) und lässt über Nacht bei RT röhren. Nach Zugabe von Dichlormethan (50ml) wird mit Wasser (50 ml), 1 N Salzsäure (2 x 50 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Solvens im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol  
 20 chromatographiert.

Ausbeute: 384 mg (85% d.Th.)  
 $R_f = 0,44$  (Toluol)  
 MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 374 (M+NH<sub>4</sub>)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 97 werden die in der Tabelle 6 aufgeführten Verbindungen hergestellt:  
 25

- 158 -

Tabelle 6:



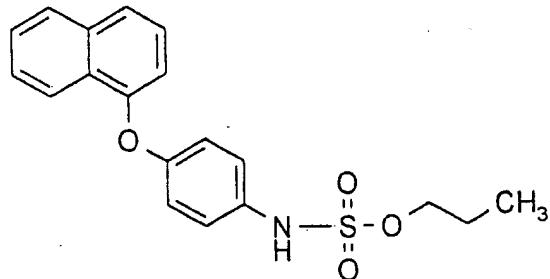
5

Bsp.-Nr.	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
98		nBu	80	-	0,43 (IV)	509 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
99		n-Pent	88	-	0,53 (Toluol)	388 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
100			29	90	0,43 (Toluol)	408 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
101		nBu	73	-	0,83 (IV)	388 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
102			87	-	0,82 (IV)	422 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)

10

**Beispiel 103**

1-[N-(1-Propyloxysulfonyl)amino]-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



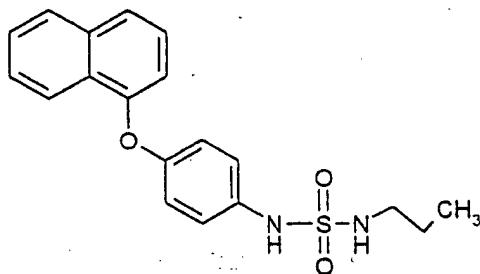
Die Verbindung aus Beispiel 58 A (3,20 g; 10,0 mmol) wird in Toluol (80 ml) vorgelegt. Nach Zugabe von Phosphorpentachlorid (2,08 g; 10,0 mmol) wird die

- 159 -

- Reaktionsmischung innerhalb von 1 h langsam auf Rückflußtemperatur erwärmt und noch 1,5 h unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird abgekühlt auf RT, die Lösung von schwerlöslichen, viskosen Bestandteilen abdekantiert und im Vakuum eingeengt. Von den entstandenen Aminsulfonylchlorid (ca. 3,4 g) werden 1,73 g (ca. 5 mmol) in Dichlormethan (40 ml) aufgenommen und nacheinander versetzt mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3,0 g), Benzyltriethylammoniumchlorid (228 mg, 1,0 mmol) und 1-Propanol (301 mg; 5,0 mmol). Der Ansatz wird über Nacht zum Rückfluß erhitzt, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (12:1) chromatographiert.
- 10 Ausbeute: 700 mg (39% d.Th.)  
 Smp.: 95°C  
 $R_f = 0,40$  (IV)  
 MS (DCI;  $\text{NH}_3$ ): m/z = 375 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )

### Beispiel 104

- 15 1-[N-(1-Propylaminosulfonyl)amino]-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



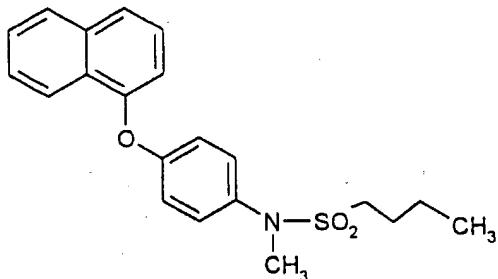
Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Synthese des Beispiels 103 unter Verwendung von n-Propylamin statt n-Propylalkohol.

- Ausbeute: 280 mg (16% d.Th.)  
 20 Smp.: 113-15°C  
 $R_f = 0,38$  (IV)  
 MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ): m/z = 374 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )

### Beispiel 105

- 1-(N-1-Butylsulfonyl-N-methyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol

- 160 -



Methyljodid (0,18 ml; 2,8 mmol) wurde zu einer Mischung von 51 A (500 mg; 1,41 mmol) und Kaliumcarbonat (389 mg; 2,81 mmol) in DMF (10 ml) zugefügt. Nach 30 min Rühren bei RT wurde die Reaktionslösung auf Wasser gegeben und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, um 190 mg eines Harzes zu ergeben, das sich allmählich verfestigte.

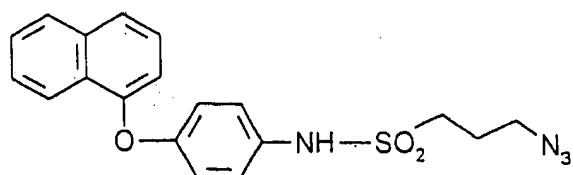
Ausbeute: 190 mg (37% d.Th.)

$R_f = 0,67$  (XVI)

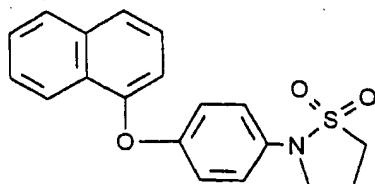
MS (DCI; NH<sub>3</sub>): m/z = 387 (M+NH<sub>4</sub>)

### Beispiel 106 und Beispiel 107

1-N-(4-Azido-1-propyl-sulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol (Beispiel 106)



N-(4-Naphthyl-1-oxy)phenyl-1,3-propansultam (Beispiel 107)



15

Eine Lösung des Beispiels 65 (15,51 g; 41,3 mmol) in DMSO (100 ml) wird mit Natriumazid (2,95 g; 45,4 mmol) versetzt und 15 h auf 80°C erhitzt. Nach Zugabe von Wasser (300 ml) mit Diethylether (3 x 200 ml) extrahiert. Die

- 161 -

vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (200 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Diethylether (10:1) chromatographiert.

Ausbeute (Beispiel 106): 9,80 g (62% d.Th.)

5 Smp.: 77,5°C

$R_f = 0,29$  (IV)

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ): m/z = 400 [M+ $\text{NH}_4$ ]

Ausbeute (Beispiel 107): 1,61 g (12% d.Th.)

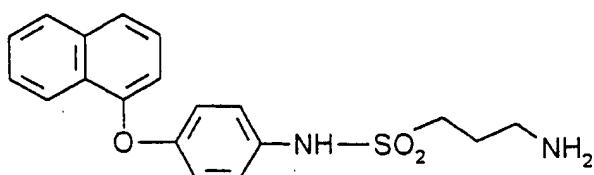
Smp.: 150°C

10  $R_f = 0,21$  (IV)

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ): m/z = 357 [M+ $\text{NH}_4$ ]

### Beispiel 108

1-N-(4-Amino-1-propylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



15 Eine Lösung des Beispiels 106 (4,76 g; 12,4 mmol) in Methanol (100 ml) wird mit 10 % Palladium auf Aktivkohle (0,5 g) versetzt und 3,5 h bei 3 bar und Raumtemperatur hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 3,67 (83% d.Th.)

20 Smp.: 159°C

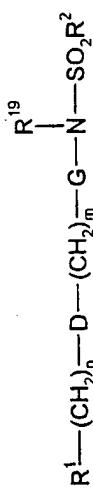
$R_f = 0,08$  (XXIII)

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ): m/z = 357 (M+H)

Die Herstellung der in Tabelle 7 aufgelisteten Beispiele erfolgt in Analogie zur Herstellung der Beispiele 1 bis 71 (Methoden A und B):

162

Tabelle 7:



Bsp. Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	n	D	m	G	R <sup>19</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
109	B		0	0	0		H	nBu	34	140	0,40 (XVI)	357 (M+H) <sup>+</sup> (C)
110	B		0	0	0		H	nPen	34	119	0,42 (XVI)	371 (M+H) <sup>+</sup> (C)
111	B		0	0	0		H		39	179	0,39 (XVI)	391 (M+H) <sup>+</sup> (C)

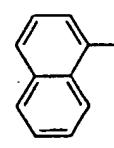
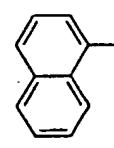
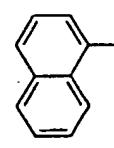
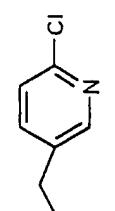
163

Bsp. Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	n	D	m	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
112	A		0	0	0		H	nBu	20	-	0,51 (XVI)
113	A		0	0	0		H	nBu	85	87-88	0,37 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
114	A		0	0	0		H		88	-	0,38 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
115	A		0	0	0		H	nBu	19	83-85	0,60 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) (M+NH <sub>4</sub> ) (B)

164

Bsp. Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	n	D	m	G	R <sup>19</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
116	A		0	0	0		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	58	-	0,42 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) (B)	427 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
117	A		0	0	0		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	78	106-7	0,53 (XV)	427 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
118	A		0	0	0		H		44	77	0,65 (XVI)	425 (M+H) (C)

165

Bsp. Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	n	D	m	G	R <sup>9</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
119	A		0	0	0		H		33	80	0,74 (XVI)	533 (M+H) (C)
120	A		0	0	0		H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	81	85	0,47 (XV)	443 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
121	A		0	0	0		H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	60	-	0,25 (IV)	443 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
122	A		0	0	0		H		54	164,6	0,45 (XVI)	425 (M+H) (C)

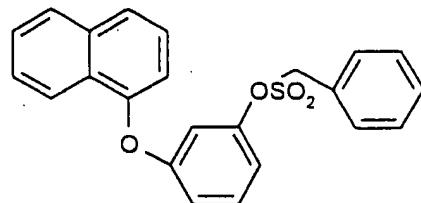
166

Bsp. Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	n	D	m	G	R <sup>19</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
123	A		0	0	0		H	nBu	68	166,8	0,50 (VII)	357 (M+H) (C)
124	A		0	0	0		H		29	235,7	0,50 (VII)	391 (M+H) (C)
125	A		0	0	0		H	nPent	74	150,2	0,54 (VII)	371 (M+H) (B)

167

**Beispiel 126**

1-(Benzylsulfonyloxy)-3-(naphthyl-1-oxy)benzol

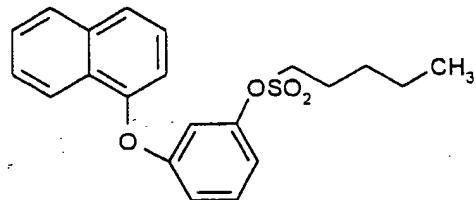


Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 ausgehend von Beispiel 63 A (0,709 g; 3.00 mmol).

Ausbeute: 0,680 g (58 % d.Th.)

 $R_f = 0,50$  (Toluol)MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 408 (M+NH<sub>4</sub>)**Beispiel 127**

3-(Naphthyl-1-oxy)-1-(pentylsulfonyloxy)benzol



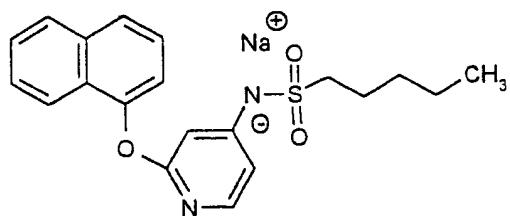
Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 ausgehend von Beispiel 63 A (0,709 g; 3.00 mmol)

Ausbeute: 0,800 g (72 % d.Th.)

 $R_f = 0,52$  (Toluol)MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 388 (M+NH<sub>4</sub>)**Beispiel 128**

2-(Naphthyl-1-oxy)-4-(pentylsulfonylamino)pyridin Natriumsalz

- 168 -



Eine Lösung des Beispiels 110 (0,227 g; 0,61 mmol) in Tetrahydrofuran (2 ml) wird bei Raumtemperatur unter Argon mit einer Lösung von Natriummethylat (0,033 g; 0,61 mmol) in MeOH (1,56 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wird noch 15 min gerührt und anschließend werden die Lösungsmittel im Vakuum abgezogen.

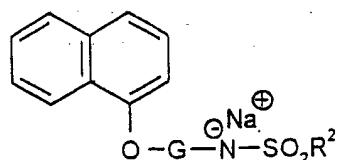
Der Rückstand wird in Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,240 g (99 % d.Th.)

R<sub>f</sub> = 168°C (Zers.)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 128 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 8 aufgelisteten Verbindungen.

**Tabelle 8**



Bsp.	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)
129		n-Bu	99	165 (Z.)

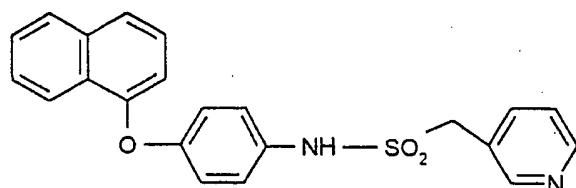
- 169 -

Bsp.	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)
130			96	170 (Z.)
131			64	118 (Z.)
132			98	72 (Z.)
133		nBu	93	160 (Z.)
134			89	180 (Z.)
135		nPent	91	210 (Z.)

- 170 -

### Beispiel 136

1-(Naphthyl-1-oxy)-4-(3-pyridylmethylsulfonylamino)benzol



Eine Lösung des Beispiels 48 (2,1 g; 5,0 mmol) in THF (40 ml) und Methanol (100 ml) wird mit Palladium, 10 % auf Aktivkohle (0,5 g) versetzt und bei 3 bar 5 15 h hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt.

Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (2:1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,668 g (34 % d.Th.)

10 Smp.: 174-76°C

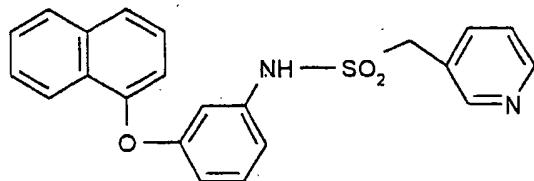
$R_f = 0,13$  (XXVII)

MS (ESI): m/z = 391 (M+H)

### Beispiel 137

1-(Naphthyl-1-oxy)-3-(3-pyridylmethylsulfonylamino)benzol

15



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 136 ausgehend von Beispiel 118 (1,83 g; 4,2 mmol).

Ausbeute: 1,43 g (85 % d.Th.)

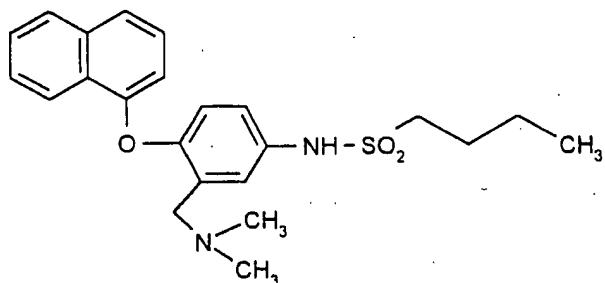
$R_f = 0,09$  (XVI)

20 MS (ESI): m/z = 391 (M+H)

- 171 -

**Beispiel 138**

4-(n-Butylsulfonylamino)-2-(N,N-dimethylamino)methyl-1-(naphthyl-1-oxy)benzol



5 Eine Lösung des Beispiels 83 (0,200 g; 0,469 mmol) in THF (5 ml) wird bei Raumtemperatur unter Argon mit einer 1N-Lösung von LiAlH<sub>4</sub> in THF (0,94 ml; 0,94 mmol) versetzt und 18 h zum Rückfluß erhitzt.

Nach Zugabe von Wasser (20 ml) wird die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeengt.

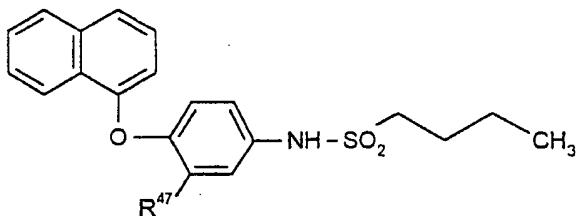
10 Ausbeute: 0,190 g (98 % d.Th.)

$R_f = 0,77$  (XXVI)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 413 (M+H)

In Analogie zur Herstellung des Beispiels 138 werden die in Tabelle 9 aufgelisteten Beispiele hergestellt.

- 172 -

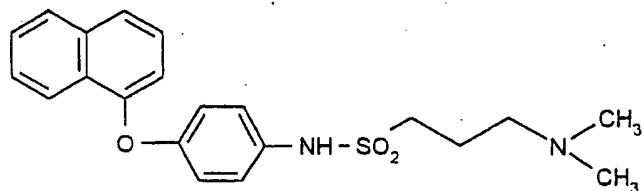
Tabelle 9

Bsp. Nr.	$\text{R}^{47}$	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	$R_f$	MS [m/z]
5	139 	97		0,60 (XXVI)	468 (M+H) (B)
	140 a) x HCl	12	120 (Z.)	0,40 (XXVI)	399 (M+H) (B)

a) anschließende Überführung ins Hydrochlorid mit einer gesättigten Lösung von HCl in Ether

**Beispiel 141**

10 1-[3-(N,N-Dimethylamino)propylsulfonyl]amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



15 Eine Lösung des Beispiels 108 (0,505 g; 1,40 mmol), Zink-(II)-chlorid (0,772 g; 5,70 mmol) und para-Formaldehyd (0,170 g; 5,70 mmol) in Dichlormethan (25 ml) wird 1 h unter Argon bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Natriumborhydrid (0,214 g; 5,70 mmol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

- 173 -

Nach Zugabe einer wäßrigen 2,6N Ammoniak-Lösung (8,6 ml) wird mit Wasser (50 ml) verdünnt und zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan : Ethanol (5:1) chromatographiert.

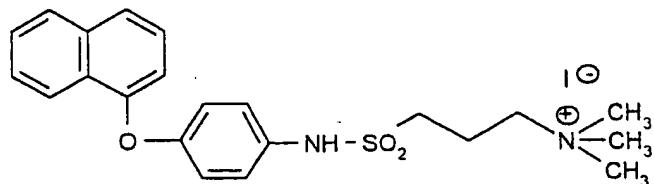
5 Ausbeute: 0,107 g (20 % d.Th.)

$R_f = 0,60$  (XXVI)

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ): m/z = 385 ( $\text{M}+\text{H}$ )

### Beispiel 142

10 3-[(4-(Naphthyl-1-oxy)-phenyl)aminosulfonyl]propyl-N,N,N-trimethylammonium-  
iodid



Eine Lösung des Beispiels 108 (1,07 g; 3,00 mmol) in THF (50 ml) wird bei Raumtemperatur mit Iodmethan (0,43 g; 3,00 mmol) versetzt und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt und im Vakuum 15 getrocknet.

Ausbeute: 0,341 g (22 % d.Th.)

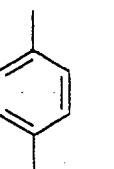
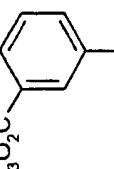
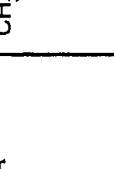
Smp.: >210°C (Z.)

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ): m/z = 399 ( $\text{M}+\text{H}$ )

In Analogie zur Herstellung der Beispiele 1 (Methode A) und 2 (Methode B). 20 werden die in Tabelle 10 aufgeführten Beispiele hergestellt.

Tabelle 10 $R^1-O-G-NH-SO_2-R^2$ 

174

Bsp. Nr.	Methode	$R^1$	G	$R^2$	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	$R_f$	MS m/z
143	A	$CH_3O_2C-$ 		nBu	72	89-90	0,25 (VII)	386 (M+H) (C)
144	A			nBu	67	118-9	0,41 (VII)	404 (M+Na) (C)

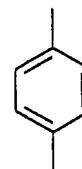
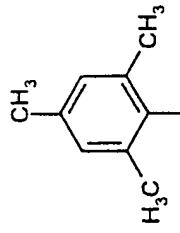
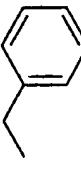
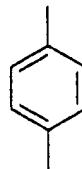
175

Bsp. Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbente (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
145	A			nBu	88	84-5	0,39 (VI)	384 (M+Na) (C)
146	A				80	129-30	0,40 (VII)	418 (M+Na) (C)

176

Bsp. Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
147	A			97	133-4	0,43 (V)		438 (M+Na) (C)
148	A			54	76-8	0,31 (VI)		420 (M+Na) (C)
149	A			80	82-5	0,46 (VII)		404 (M+Na) (C)

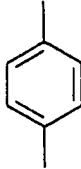
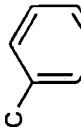
177

Bsp. Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
150	A			nBu	42	121-3	0,50 (VI)	370 (M+Na) (C)
151	A				52	124-6	0,51 (VI)	404 (M+Na) (C)
152	A				42	71-3	0,31 (VI)	386 (M+Na) (C)

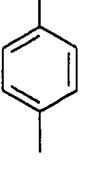
178

Bsp. Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
153	A				69	109-12	0,30 (VII)	420 (M+Na) (C)
154	A			nBu	71	47-8	0,41 (VII)	370 (M+Na) (C)
155	A			nBu	91	75-6	0,41 (VII)	342 (M+Na) (C)

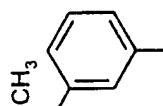
179

Bsp. Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
156	A	H <sub>3</sub> C 			84	115-6	0,39 (VI)	376 (M+Na) (C)
157	A			nBu	87	107-8	0,44 (VI)	356 (M+Na) (C)
158	A				82	110-1	0,39 (VI)	390 (M+Na) (C)

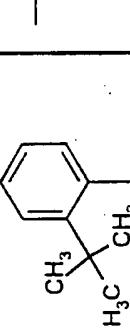
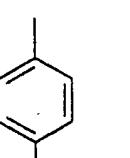
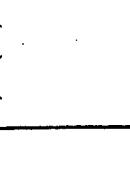
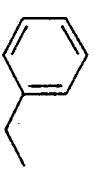
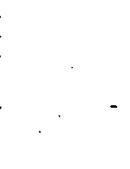
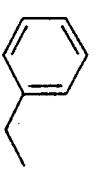
180

Bsp. Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
159	A				65	157,5-8,5	0,38 (VII)	438 (M+Na) (C)
160	A				59	157,9	0,48 (VII)	404 (M+Na) (C)

181

Bsp. Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
161	A				82	105-6	0,52 (VI)	394 (M-H) (C)
162	A			nBu	90	85-7	0,50 (VI)	360 (M-H) (C)
163	A					86	97,5-9	0,52 (V)
								394 (M-H) (C)

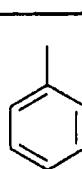
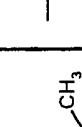
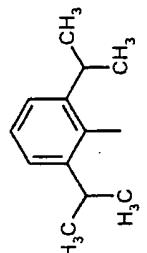
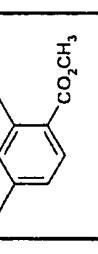
182

Bsp. Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
164	A			nBu	76	75-6	0,48 (VI)	360 (M+H) (C)
165	B				8,3	151	0,16 (XXVIII)	391 (M+H) (C)
166	B				5,2	154-5	0,51 (VII)	392 (M+H) (B)

183

Bsp. Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
167	B			nBu	16	141-2	0,54 (VII)	358 (M+H) (C)
168	A			nBu	82	63-4	0,44 (V)	318 (M-H) (C)
169	A			nBu	96	-	0,44 (VI)	346 (M-H) (C)

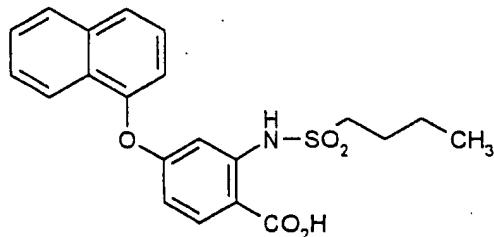
184

Bsp. Nr.	Methode	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS m/z
170	A			nBu	42	96-7	0,47 (VI)	388 (M-H) (C)
171	A			nBu	25	-	0,26 (XXX)	431 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)

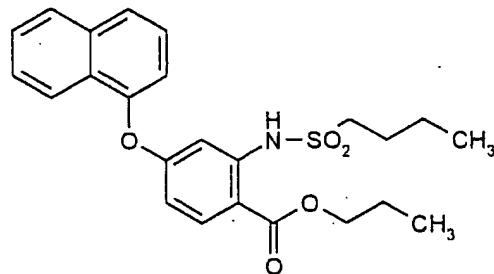
- 185 -

**Beispiele 172 und 173**

2-N-(n-Butylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzoësäure (Beispiel 172)



5           2-N-(n-Butylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzoësäure-n-propylester  
 (Beispiel 173)



10           Eine Lösung von Beispiel 172 (0,500 g, 1,21 mmol) in 6 ml n-Propanol wurde mit 1N-Natronlauge (2,50 ml) versetzt und über Nacht bei 85°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser gegossen, dreimal mit Essigester extrahiert, sauer gestellt und nochmals mit Essigester extrahiert. Alle Essigesterphasen wurden vereinigt, am Vakuum eingeengt und über Kieselgel chromatographiert.

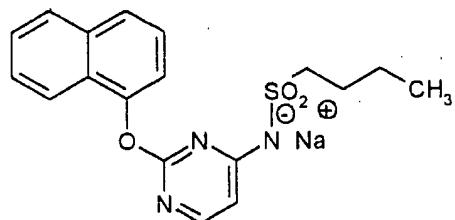
Bsp.-Nr. 172: Ausbeute: 0,213 g (42 % d.Th.)  
 Smp.: 145-146°C  
 15           R<sub>f</sub>: 0,35 (XXV)  
 MS (ESI): m/z = 400 (N+H)

Bsp.-Nr. 173: Ausbeute: 0,195 g (36,5 % d.Th.)  
 gelbes Öl  
 R<sub>f</sub>: 0,63 (IV)  
 MS (ESI): m/z = 364 (M+Na)

- 186 -

### Beispiel 174

Natriumsalz von 4-N-(n-Butylsulfonyl)amino-2-(naphthyl-1-oxy)pyrimidin



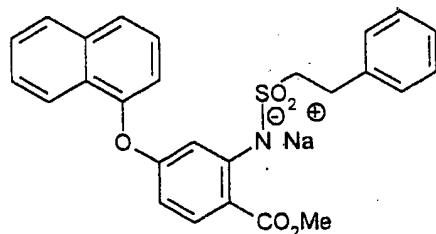
Beispiel 167 (0,310 g; 0,84 mmol) wurde in THF (2 ml) gelöst und mit 1N-Natronlauge (0,84 ml) versetzt. Das THF wurde im Vakuum abgezogen, die resultierende Lösung lyophilisiert.

Ausbeute: 0,317 g weißes Pulver (100 % d.Th.)

$R_f = 0,47$  (VII)

### Beispiel 175

10 Natriumsalz von 2-N-(Benzylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzoësäuremethylester



In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde aus Beispiel 82 A (0,590 g; 2,01 mmol) 2-n-(Benzylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzoësäuremethylester hergestellt. Das chromatographierte Produkt (0,274 g) wurde in THF (3 ml) gelöst und mit Natriummethylat (0,033 g, 0,61 mmol) versetzt. Die Suspension wurde durch Zugabe von Methanol (5 ml) vollständig gelöst, die Lösung wurde eingeeengt, der feste Rückstand wurde mit wenig Methanol digeriert und abgesaugt. Ausbeute: 0,186 g weißer Feststoff (20 % d.Th.)

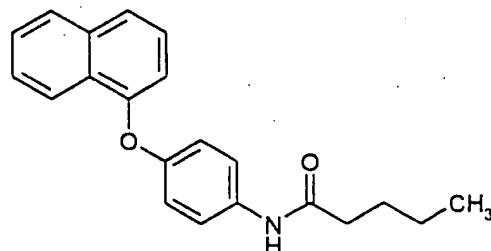
20  $R_f = 0,67$  (IV)

MS (korrespondierende Säure, DCI/NH<sub>3</sub>): m/z = 465 (M+Na)

- 187 -

**Beispiel 176**

1-(Naphthyl-1-oxy)-4-N-(n-pentanoyl)aminobenzol



Zu einer Lösung von Beispiel 51 A (2,0 g; 8,5 mmol) und Valeriansäurechlorid (1,0 ml; 8,5 mmol) in Methylenchlorid (20 ml) wurde Pyridin (1,0 ml, 3 mmol) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert (2 x). Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (2 x), über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingeengt. Der resultierende Feststoff wurde mit Ether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2,37 g (87 % d.Th.)

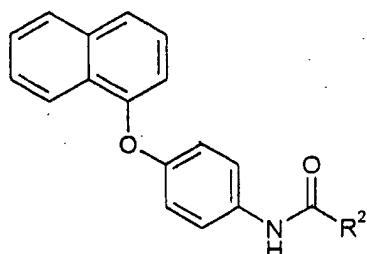
Smp.: 80°C

$R_f = 0,57$  (XVI)

MS (DCI/NH<sub>3</sub>): m/z = 320 (M+H)

In Analogie zu Beispiel 176 wurden die in Tabelle 11 aufgeführten Beispiele hergestellt.

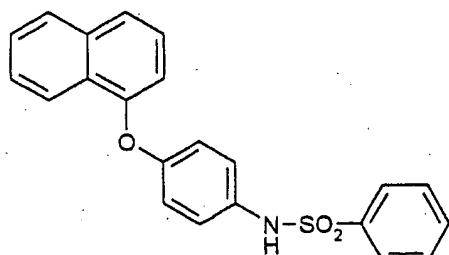
- 188 -

Tabelle 11

Bsp.-Nr.	R <sup>2</sup>	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
5 177		64	163	0,30 (IV)	346 (M+H) (B)
178		82	134	0,25 (IV)	330 (M+H) (B)
179	-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	63	85	0,12 (IV)	308 (M+H) (B)

**Beispiel 180**

1-(Naphthyl-1-oxy)-4-N-(phenylsulfonyl)aminobenzol



10

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde aus Beispiel 51 A (2,0 g; 8,5 mmol) Beispiel 180 hergestellt.

- 189 -

Ausbeute: 2,35 g (74 % d.Th.)

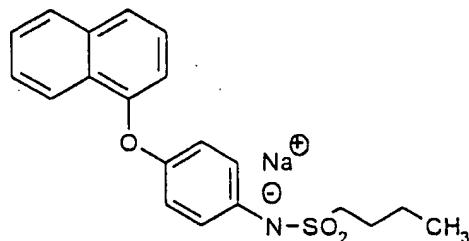
Smp.: 143-4°C

R<sub>f</sub> = 0,25 (IV)

MS (DCI/NH<sub>3</sub>): m/z = 393 (M+NH<sub>4</sub>)

### 5 Beispiel 181

1-N-(1-Butylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol Natriumsalz



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 128 ausgehend von Beispiel 1 (0,500 g; 1,41 mmol).

10 Ausbeute: 0,479 mg (91 % d.Th.)

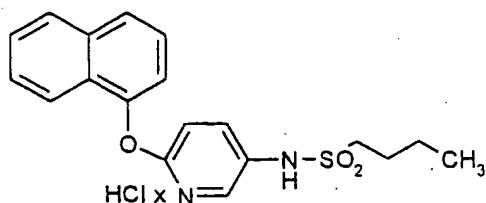
Smp.: >210°C

R<sub>f</sub> = 0,32 (IV, korrespondierende Säure)

MS (korrespondierende Säure DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 373 (M+NH<sub>4</sub>)

### Beispiel 182

15 5-(N-Butylsulfonyl)amino-2-(1-naphthyl-1-oxy)pyridin-hydrochlorid



Eine Lösung des Beispiels 32 (0,500 g; 1,40 mmol) in THF (10 ml) wird mit einer 2,6-N-Lösung von HCl in Diethylether (0,77 ml; 2,0 mmol) versetzt, 10 Minuten gerührt und im Vakuum eingeengt bis das Produkt auszufallen beginnt. Nach 20 Zugabe von Diethylether wird das Produkt abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

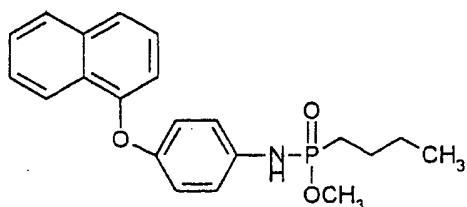
- 190 -

Ausbeute: 0,550 g (100 % d.Th.)

Smp.: 136-38°C

### Beispiel 183

n-Butanphosphonsäuremethylester-N-(4-(naphthyl-1-oxy)phenyl)amid



Zur Lösung von n-Butanphosphonsäuredichlorid (2,00 g; 11,9 mmol) und Triethylamin (2,30 g; 22,8 mmol) in Toluol (40 ml) tropft man unter Argon bei 0 bis 5°C eine Lösung von Methanol (0,365 g; 11,4 mmol) in Toluol (10 ml) und lässt 2h bei dieser Temperatur nachröhren. Das Reaktionsgemisch wird unter Argon 10 filtriert und das Filtrat wird nacheinander bei Raumtemperatur mit Triethylamin (2,30 g; 22,8 mmol) und einer Lösung der Verbindung aus Beispiel 51 A (2,35 g; 10,0 mmol) in Toluol (10 ml) versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur 15 röhren und trägt das Reaktionsgemisch in Ethylacetat (100 ml) ein und extrahiert mit Wasser (3 x 50 ml). Die organische Phase wird getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert mit Toluol : Ethylacetat (1:1). Das so erhaltene Produkt wird in Ether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2,60 g (70 % d.Th.)

Smp.: 119-20°C

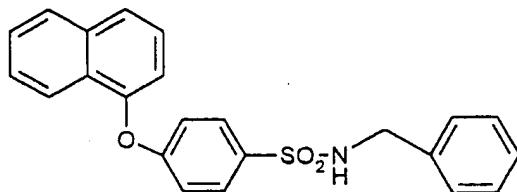
20  $R_f = 0,14$  (VII)

MS (DCI,  $NH_3$ ): m/z = 387 ( $M+NH_4$ )

### Beispiel 184

4-(Naphthyl-1-oxy)-benzol-sulfonsäure-N-benzylamid

- 191 -



1-Naphthol (10,7 g; 74 mmol) und Kaliumcarbonat (20,5 g; 148 mmol) werden in DMF (200 ml) vorgelegt und 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 4-Fluor-benzolsulfonsäure-N-benzylamid (19,6 g; 74 mmol; Bull. Soc. Chim. Fr. 1961, 488) wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 80°C und 5 h bei 120°C gerührt. Das DMF wird anschließend im Vakuum abkondensiert, der Rückstand wird mit Wasser versetzt und viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10:1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird mit Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,45 g (12 % d.Th.)

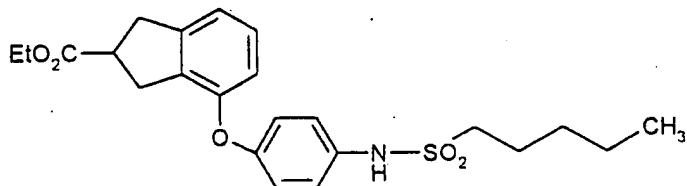
Smp.: 144-46°C

$R_f = 0,39$  (IV)

MS (ESI): m/z = 390 (M+H)

### Beispiel 185

1-N-(n-Pentylsulfonyl)amino-4-(2-ethoxycarbonylindan-4-oxy)benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 98 A (0,546 g; 1,84 mmol) und 1-Pentansulfonsäurechlorid (0,313 g; 1,84 mmol).

Ausbeute: 0,432 g (70 % d.Th.)

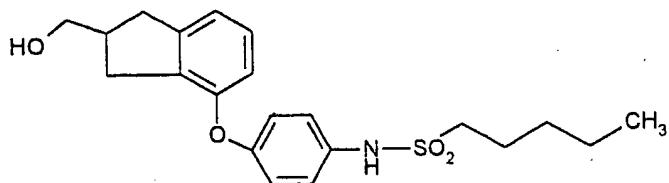
$R_f = 0,45$  (VII)

MS (ESI): m/z = 432 (M+H)

- 192 -

**Beispiel 186**

1-N-(n-Pentylsulfonyl)amino-4-(2-hydroxymethylindan-4-oxy)-benzol



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Herstellung des Beispiels 91 ausgehend  
 5 von Beispiel 185 (0,260 g; 0,60 mmol).

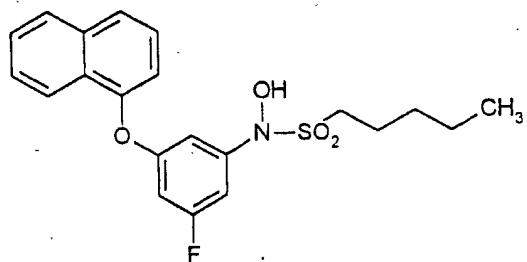
Ausbeute: 0,209 g (87 % d.Th.)

 $R_f = 0,56$  (VII)

MS (ESI): m/z = 412 (M+Na)

**Beispiel 187**

10 N-(3-Fluor-(5-naphthyl-1-oxy)-phenyl)-N-hydroxy-1-pentan-sulfonsäurechlorid



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend  
 von Beispiel 101 A (1,29 g; 5,10 mmol) und 1-Pentansulfochlorid (0,91 g;  
 5,36 mmol).

15 Ausbeute: 0,24 g (12 % d.Th.)

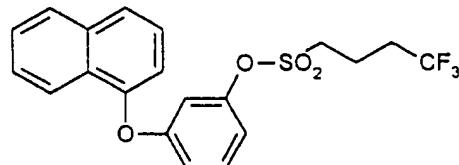
 $R_f = 0,27$  (X)

MS (FAB): m/z = 404 (M+H)

- 193 -

**Beispiel 188**

1-[(4,4,4-Trifluor-1-butyl)sulfonyloxy]-3-(naphthyl-1-oxy)benzol

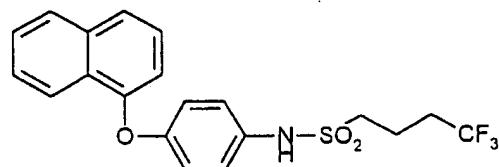


Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 ausgehend von Beispiel 63 A (0,709 g; 3,00 mmol).

Ausbeute: 1,10 g (89% d.Th.)

 $R_f = 0,50$  (XXX)MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 428 (M+NH<sub>4</sub>)**Beispiel 189**

10 5-[(4,4,4-Trifluor-1-butyl)sulfonylamino]-2-(naphthyl-1-oxy)-pyridin



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 43 A (0,945 g; 4,00 mmol).

Ausbeute: 1,20 g (75% d.Th.)

Smp.: 136-137°C

 $R_f = 0,69$  (VII)MS (DCI / NH<sub>3</sub>): m/z = 411 (M+H)

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 werden die in Tabelle 12 aufgeführten Beispiele hergestellt:

Tabelle 12

 $R^1-O-G-NH-SO_2-R^2$ 

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
190				21	224	0,48 (XXXII)	447 (M+H) (E)
191			n-Bu	13	184	0,63 (XXXIII)	413 (M+H) (E)
192				14	85	0,55 (XXXIV)	409 (M+H) (E)
193			n-Bu	12	-	0,65 (XXVII)	403 (M+H) (C)

124

195

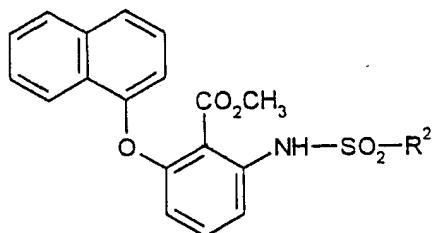
Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
194				18	-	0,73 (VII)	437 (M+H) (C)
195			n-Bu	50	80 (Zers.)	0,17 (VII)	403 (M-Cl) (B)
196				72	120 (Zers.)	0,17	437 (M-Cl) (B)

a) mit HCl / Diethylether als Hydrochlorid ausgefällt

- 196 -

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 2 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 13 aufgelisteten Verbindungen.

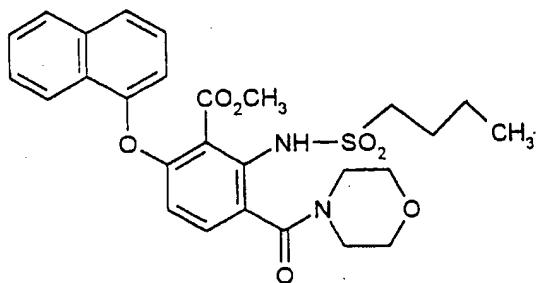
Tabelle 13



5	Bsp.	R <sup>2</sup>	Aus-beute (%)	Smp.(°C)	Rf	MS (m/z)
	197	nBu	49	92-3	0,23 (XXX)	436 (M+Na) (C)
	198	Bzl	14	112-3	0,44 (XXX)	470 (M+Na) (C)
	199	nPent	39	88-89	0,52 (XXXVI)	428 (M+H) (C)
	200	CF <sub>3</sub> ~	18	Öl	0,27 (XI)	490 (M+Na) (C)

## 10 Beispiel 201

2-(n-Butylsulfonylamino)-4-(1-Naphthyloxy)-benzoësäuremorpholinamid



Zu einer Lösung von Beispiel 172 (0,420 g, 1,05 mmol) und Morpholin (90 µl; 11mmol) in DMF (5 ml) wurden Triethylamin (1,8 ml; 13 mmol) und 20 % Propanphosphonsäureanhydrid/ Ethylacetat (1,04 ml; 1,58 mmol) gegeben und  
15

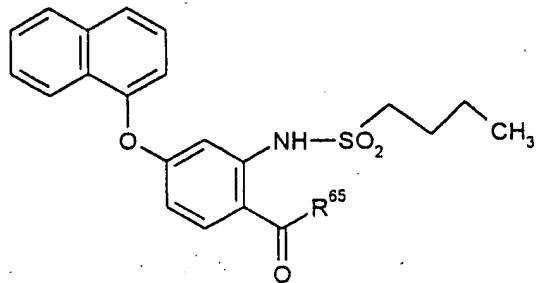
- 197 -

über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe der gleichen Mengen Morpholin, Triethylamin und Propanphosphorsäureanhydridlösung und Rühren über Nacht wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert, 5 eingeengt, der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert (Methylenchlorid:Methanol = 30:1). Umkristallisation aus Methanol ergab weiße Kristalle.

Ausbeute: 33 mg (6,29 % d. Th.)  
 Fp.: 105-108°C  
 R<sub>f</sub>: 0,55 (XXV)  
 10 MS: 469 (M+H) (B)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 201 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 14 aufgelisteten Verbindungen.

**Tabelle 14**



5

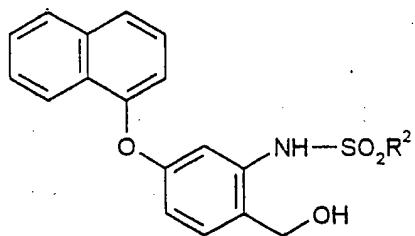
Bsp.	$R^{65}$	Aus-beute(%)	Smp. (°C)	$R_f$	MS (m/z)
202		3,18	Öl	0,23(XXV)	482(M+H)(C)
203		5,1	Öl	0,53(XXVI)	470(M+H)(C)
204		9,0	Öl	0,64(XXV)	457(M+H)(B)
205 <sup>a)</sup>		74	190 (Zers.)		482(M-Cl)

a) hergestellt durch Behandlung von Beispiel 202 mit 1N HCl/Ether.

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 91 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 15 aufgelisteten Verbindungen.

Tabelle 15

10

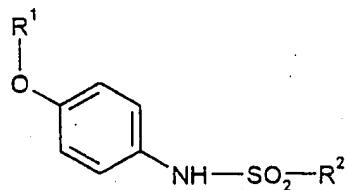


- 199 -

Bsp.	R <sup>2</sup>	Aus-beute (%)	Smp.(°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
206	nBu	81		0,45 (XXVII)	403 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)
207	Bzl	82	Öl	0,45 (XXX)	437 (M+NH <sub>4</sub> ) (B)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 erfolgt die Herstellung der in Tabelle  
5 16 aufgelisteten Verbindungen.

Tabelle 16



Bsp. <sup>a)</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Aus-beute (%)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
208			33	196-7	0,79 (XXVI)	457(M-Cl) (C)
209			29	219-20	0,76 (XXVI)	507(M-Cl) (C)

- 200 -

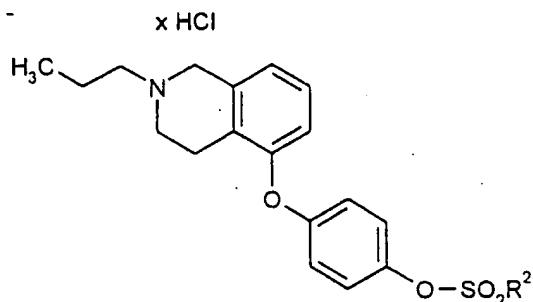
Bsp. <sup>a)</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Aus-beute (%)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
210		nPent	15	143-4	0,23 (IV)	389(M-Cl) (C)
211		Bzl	13	192-4	0,21 (IV)	409(M-Cl) (C)
212		1-Naphth	20	207-10	0,28 (IV)	445(M-Cl) (C)
213		nPent	32		0,24 (XXV)	417(M-Cl) (C)

5      a)      hergestellt durch Behandlung des korrespondierenden Amins mit 1N HCl/Ether

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 97 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 17 aufgelisteten Verbindungen.

- 201 -

Tabelle 17



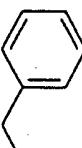
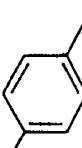
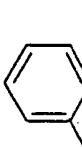
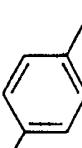
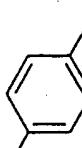
Bsp. <sup>a)</sup>	R <sup>2</sup>	Aus-beute (%)	Smp.(°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
5	214 nPent	31	151,5-152,5	0,38 (XXXVII)	418 (M-Cl) (C)
	215 Bzl	48	164-168,5	0,27 (XXXVII)	438 (M-Cl) (C)
	216  CF <sub>3</sub>	50	171-2	0,24 (XXXVII)	458 (M-Cl) (C)
	217 1-Naphth	64	156-157,5	0,31 (XXXVII)	474 (M-Cl) (C)

a) hergestellt durch Behandlung des korrespondierenden Amins mit 1N HCl/Ether

In Analogie zur Herstellung von Herstellungsbeispiel 1 wurden die in Tabelle 18 aufgeführten Verbindungen hergestellt.

Tabelle 18

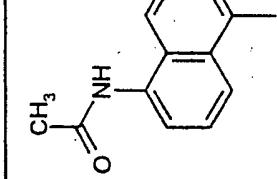
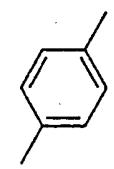
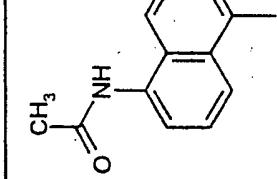
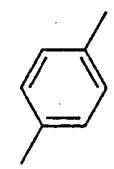
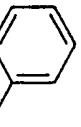


Bsp.	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Theorie)	R <sub>f</sub>	Smp. (°C)	MS (m/z)
218				53	0,76 (XLIII)	131	354 (M+H)(E)
219				18	0,74 (XLIII)	82	382 (M+H)(E)

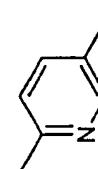
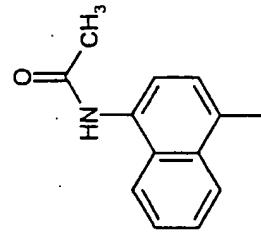
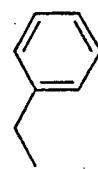
203

Bsp.	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Theorie)	R <sub>f</sub>	Smp. (°C)	MS (m/z)
220				58	0,74 (XLIII)	107	424 (M+H)(E)
221			nBu	13	0,68 (XLIII)	274	391 (M+H)(E)
222				22	0,68 (XLIII)	275	425 (M+H)(E)

204

Bsp.	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Theorie)	R <sub>f</sub>	Smp. (°C)	MS (m/z)
223			nBu	25	0,56 (XXXIII)	195	413 (M+H)(E)
224				18	0,52 (XXXIII)	227	447 (M+H)(E)

205

Bsp.	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d Theorie)	R <sub>f</sub>	Smp. (°C)	MS (m/z)
225			n-Pent	49	0,35 (XXXII)	82	428 (M+H)(E)
226				13	0,39 (XXXII)	188	448 (M+H)(E)

- 206 -

Bsp.	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Theorie)	R <sub>f</sub>	Smp. (°C)	MS (m/z)
227				7,5	0,41 (XLIII)	amorph	-
228				30	-	168	420 (M+H)(E)

207

Bsp.	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Theorie)	R <sub>f</sub>	Smp. (°C)	MS (m/z)
229			n-Pent	54	0,41 (XLIV)	122	400 (M+H)(E)
230			CF <sub>3</sub>	42	0,34 (XLIV)	99	-

208

Bsp.	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Theorie)	R <sub>f</sub>	Smp. (°C)	MS (m/z)
231		n-Bu		39	0,38 (XLIV)	125	386' (M+H)(E)
232 <sup>a)</sup>					0,55 (XXXIV)	222	409 (M+H)(E)
233 <sup>a)</sup>		n-Pent			0,67 (XXXIV)	18	389 (M+H)(E)

209

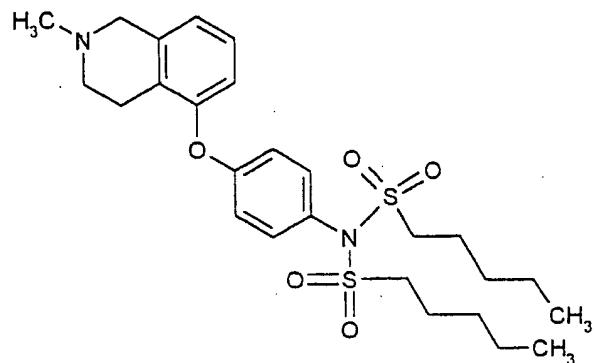
Bsp.	R <sup>1</sup>	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Theorie)	R <sub>f</sub>	Smp. (°C)	MS (m/z)
234 <sup>a)</sup>	H <sub>3</sub> C-N x HCl			34	0,57 (XXXIV)	220	429 (M+H)(E)
235 <sup>a)</sup>	H <sub>3</sub> C-N x HCl			33	0,43 (XXXIII)	-	429 (M+H)(E)
236			n-Hex	14	0,38 (XXXIII)	115	-

a) Umwandlung in das Hydrochlorid aus dem freien Amin

- 210 -

**Beispiel 237**

1-Bis-N-(1-pentylsulfonyl)amino-4-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl-oxy)-benzol



5 Die Verbindung aus Beispiel 108 A (3,5 g, 13,8 mmol) wird analog zur Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 3 mit 1-Pentansulfonylchlorid (5,17 g, 30,3 mmol) und Triethylamin (9,6 ml, 70 mmol) in Dichlormethan (30 ml) bei 35 bis 40°C umgesetzt. Nach vollständiger Umsetzung wird der Ansatz mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Methanol, 10 98:2).

10 wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Methanol, 98:2).

Ausbeute: 1,7 g, (24 % d. Th.)

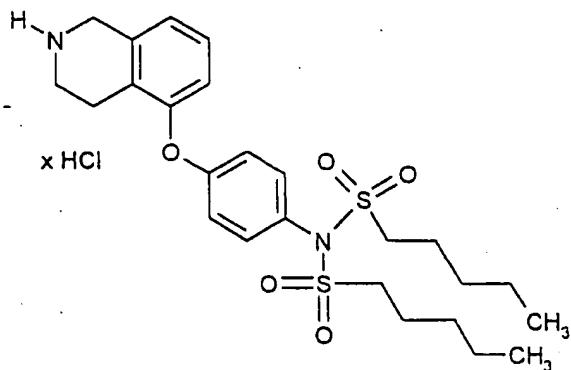
$R_f = 0,58$  (XLV)

15 MS (DCI, Isobutan): m/z = 523 (M+H)

**Beispiel 238**

1-Bis-N-(1-pentylsulfonyl)amino-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl-oxy)-benzol-Hydrochlorid

- 211 -



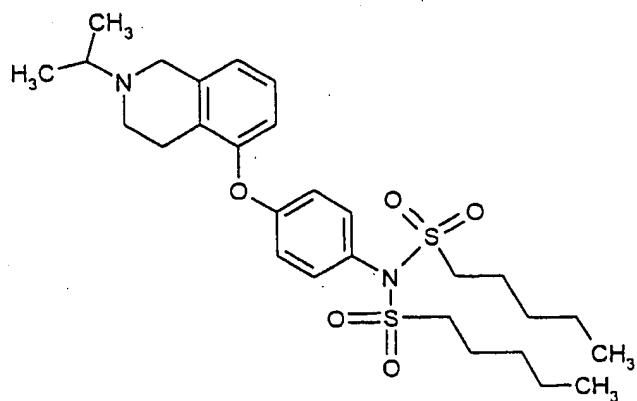
Zu einer Lösung aus der Verbindung aus Beispiel 237 (1 g, 1,92 mmol) in absolutem 1,2-Dichlorethan wird bei 0°C α-Chlorethylchlorformiat (1,1 g, 7,7 mmol) gegeben. Anschließend wird 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsansatz wird im Vakuum eingeengt, mit Methanol (20 ml) versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand aus absolutem Ethanol (13 ml) umkristallisiert.

Ausbeute: 625 mg (64,0 % d. Th.)  
 $R_f = 0,22$  (XXXIII)  
 10 Smp.: 162°C  
 MS (DCI, Isobutan): m/z = 509 ( $M+H$ )

### Beispiel 239

1-Bis-N-(1-pentylsulfonyl)amino-4-(2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yloxy)-benzol

15



- 212 -

Zu einer Lösung aus der Verbindung aus Beispiel 238 (300 mg, 0,55 mmol) in absolutem Methanol (15 ml) wird bei Raumtemperatur Aceton (1,0 g, 17,2 mmol), Molekularsieb (20 Perlen, 3 Å) und Natriumcyanoborhydrid (240 mg, 2,81 mmol) gegeben. Der pH des Reaktionsansatzes wird mit wenigen Tropfen Essigsäure 5 zwischen 5 und 6 eingestellt. Es wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit Natronlauge alkalisch gestellt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

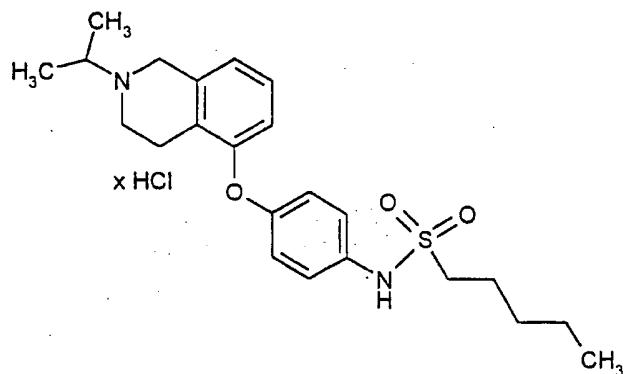
Ausbeute: 300 mg Rohprodukt, welcher direkt weiter zu Beispiel 240 10 umgesetzt wird.

$R_f = 0,37$  (XXXIII)

MS (DCI, Isobutan): m/z = 551 ( $M+H$ )

#### Beispiel 240

N-(1-Pentylsulfonyl)amino-4-(2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-yl-oxy)-15 benzol-Hydrochlorid



Eine Lösung aus der Verbindung aus Beispiel 239 (370 mg, 0,672 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) und 1 N Natronlauge (1,35 ml, 1,35 mmol) wird 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 1 N Salzsäure auf pH 1 angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol, 98:2). Das Produkt wird nach Lösen in Ethanol, Versetzen mit 20 1

- 213 -

N Salzsäure und anschließendem Einengen im Vakuum in das Hydrochlorid überführt.

Ausbeute: 239 mg (79 % d. Th.)

R<sub>f</sub> = 0,39 (XXXIII)

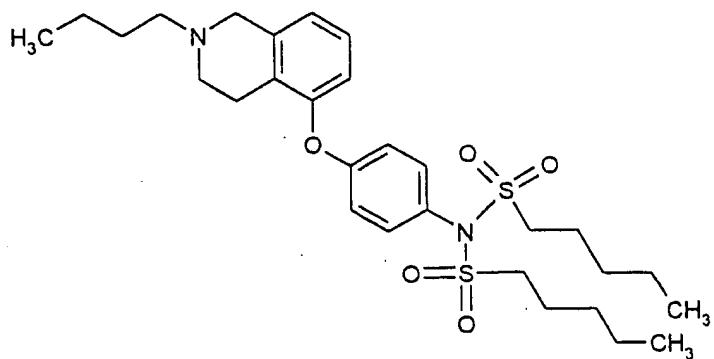
5 Smp.: amorph

MS (DCI, Isobutan): m/z = 417 (M+H)

### Beispiel 241

1-Bis-N-(1-pentylsulfonyl)amino-4-(2-butyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl-oxy)-benzol

10



Das Produkt wird analog zum Beispiel 239 aus der Verbindung aus Beispiel 238 (215 mg, 0,394 mmol) und Butyraldehyd (889 mg, 12,3 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 260 mg Rohprodukt, das direkt zu Beispiel 242 umgesetzt wird.

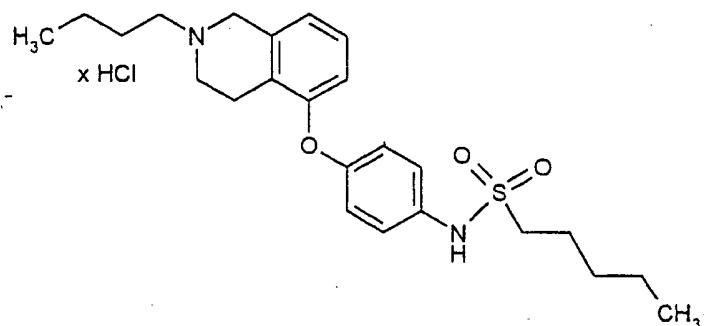
R<sub>f</sub> = 0,7 (XXXIII)

15 MS (DCI, Isobutan): m/z = 565 (M+H)

### Beispiel 242

N-(1-Pentansulfonyl)amino-4-(2-butyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl-oxy)-benzol

- 214 -



Das Produkt wird analog zum Beispiel 240 aus der Verbindung aus Beispiel 241 (255 mg, 0,451 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 236 mg (64 % d. Th.)

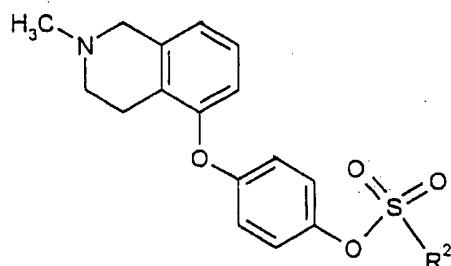
5       $R_f = 0,25$  (XXXIII)

Smp.: 187 °C

MS (DCI, Isobutan): m/z = 431 (M+H)

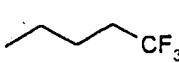
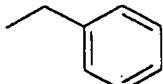
In Analogie zur Herstellung des Beispiel 97 wurden die in der Tabelle 19 aufgeführten Beispiele hergestellt:

10



- 215 -

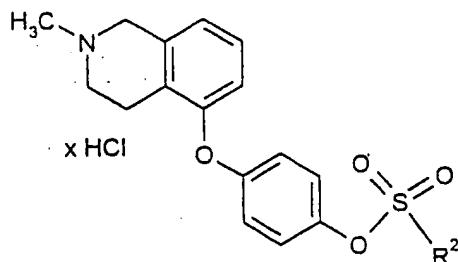
**Tabelle 19**

Bsp.	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp.(°C)	R <sub>T</sub> (Lauf- mittel)	MS (m/z)
243	n-Pent	71	amorph	0,5 (XLV)	390 (M+H)(E)
244		28	Öl	-	430 (M+H)(E)
5		20	Öl	-	410 (M+H)(E)

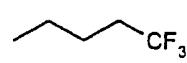
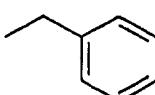
Die Verbindungen aus Tabelle 19 werden durch Lösen in Methanol oder Ethanol, Versetzen mit 1 N Salzsäure und anschließendem Einengen im Vakuum in die entsprechenden in der Tabelle 20 aufgeführten Hydrochloride überführt.

**Tabelle 20**

10

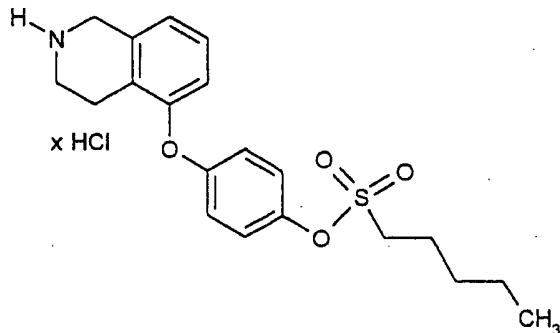


- 216 -

Bsp.	R <sup>2</sup>	Smp. (°C)
246	n-Pent	amorph
247		176
248		87

## 5 Beispiel 249

4-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-5-yl-oxy)-1-(1-pentansulfonyl)oxy-benzol



Das Produkt wird analog zum Beispiel 238 aus der Verbindung aus Beispiel 243 (2 g, 5,14 mmol) hergestellt.

10 Ausbeute: 1,60 g (75 % d. Th.)

R<sub>f</sub> = 0,23 (XXXIII)

Smp.: 143°C

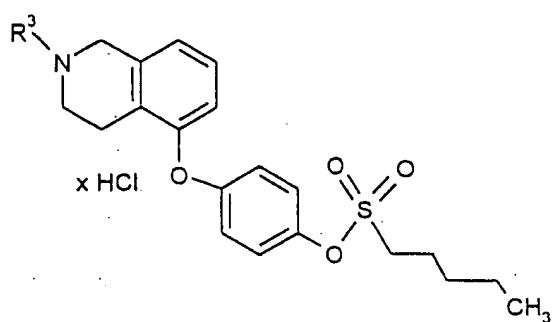
MS (DCI, Isobutan): m/z = 376 (M+H)

15 In Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 wurden die in der Tabelle 2 aufgeführten Beispiele hergestellt. Die Amine werden durch Lösen in Methanol

- 217 -

oder Ethanol, Versetzen mit 1 N Salzsäure und anschließendem Einengen im Vakuum in die Hydrochloride überführt.

Tabelle 21

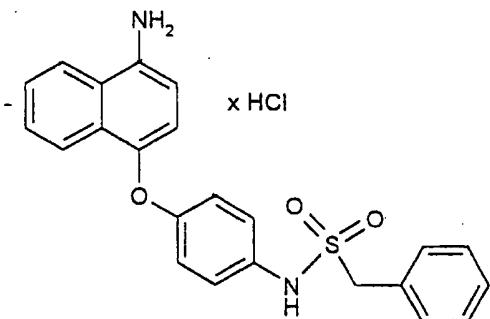


5	Bsp.	R <sup>3</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	MS (m/z)
	250	Ethyl	22	-	0,48 (XXXIII)	-
	251	Isopropyl	85	185	0,56 (XXXIII)	418 (M+H)(E)
	252	n-Butyl	55	151	0,69 (XXXIII)	432 (M+H)(E)

## Beispiel 253

10 1-(4-Aminonaphth-1-yl-oxy)-4-(benzylsulfonylamino)-benzol-Hydrochlorid

- 218 -



Die Verbindung aus Beispiel 190 (374 mg, 0,839 mmol) wird in warmem Ethanol (200 ml) gelöst. Nach Zugabe von halbkonzentrierter Salzsäure (200 ml) wird eineinhalb Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum eingeengt.

5 Ausbeute: 370 mg (100 % d. Th.)

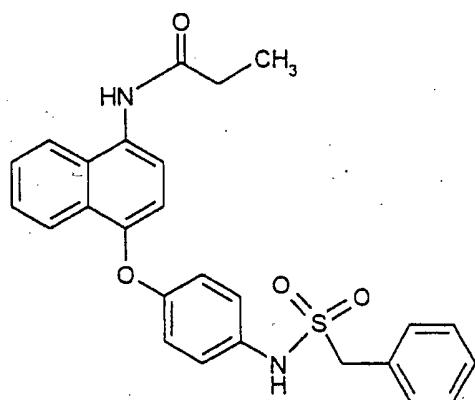
$R_f = 0,46$  (XLI)

Smp.: 252°C

MS (FAB): m/z = 405 (M+H)

#### Beispiel 254

10 4-(Benzylsulfonylamino)-1-(4-ethylcarbonylaminonaphth-1-yl-oxy)benzol



Eine Mischung bestehend aus der Verbindung aus Beispiel 253 (52 mg, 0,12 mmol) in absolutem Dichlormethan (40 ml) und absolutem Tetrahydrofuran (30 ml), Triethylamin (24 mg, 0,24 mmol) und Propionsäurechlorid (18 mg, 0,18 mmol) wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wird im Vakuum eingeengt, und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 42 mg ( % d. Th.)

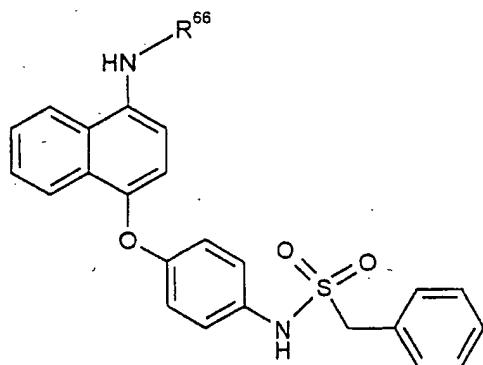
$R_f = 0,35$  (XLI)

Smp.: 180°C

MS (DCI, Isobutan): m/z = 461 (M+H)

- 5 In Analogie zur Herstellung des Beispiels 254 wurden die in der Tabelle 22 aufgeführten Beispiele hergestellt:

**Tabelle 22**

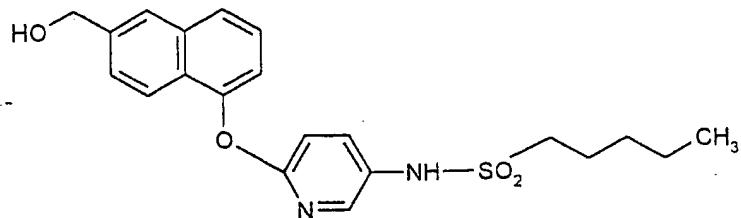


	Bsp.	$R^{66}$	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	$R_f$	MS (m/z)
10	255	Cyclopropyl-carbonyl	66	177	0,54 (XLI)	473 (M+H)(E)
	256	Benzoyl	46	197	0,56 (XLI)	509 (M+H)(E)
	257	Methansulfonyl	22	205	0,3 (XLVI)	483 (M+H)(E)

**Beispiel 258**

2-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-5-(N-1-pentylsulfonyl)amino-pyridin

- 220 -



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 143 A (7,30 g; 27,4 mmol).

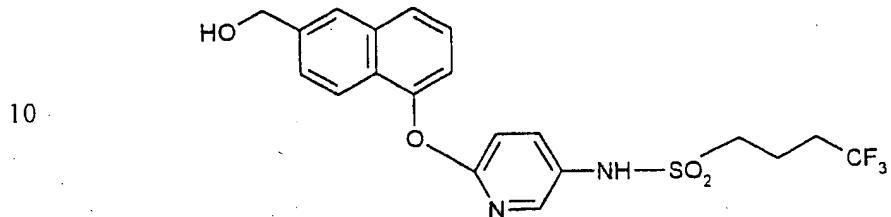
Ausbeute: 2,98 g (27 % d. Th.)

5 R<sub>f</sub> = 0,42 (VII)

MS (ESI): m/z = 401 (M+H)

### Beispiel 259

2-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-5-(4,4,4-trifluor-1-butylsulfonyl)amino-pyridin



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 143 A (1,01 g; 3,78 mmol).

Ausbeute: 0,62 g (36 % d. Th.)

Smp.: 60°C

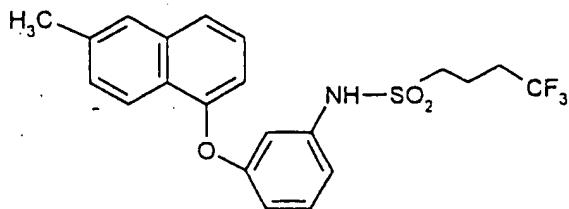
15 R<sub>f</sub> = 0,36 (VII)

MS (DCI/NH<sub>3</sub>): m/z = 441 (M+H)

### Beispiel 260

3-(6-Methyl-naphthyl-1-oxy)-1-(4,4,4-trifluor-1-butylsulfonyl)amino-benzol

- 221 -



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 141 A (0,90 g; 3,61 mmol).

Ausbeute: 1,09 g (71 % d. Th.)

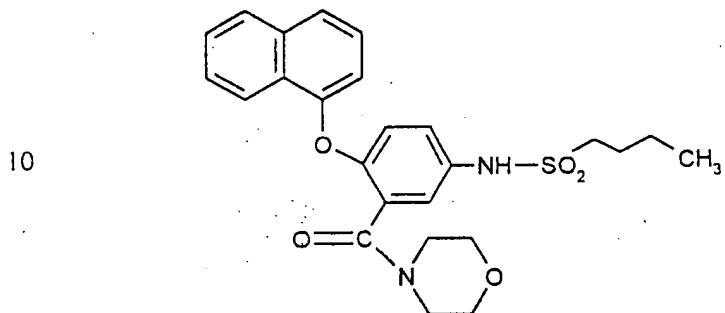
5 Smp.: 75-77°C

$R_f$  = 0,38 (Dichlormethan)

MS (ESI): m/z = 424 (M+H)

### Beispiel 261

5-(1-Butylsulfonyl)amino-2-(naphthyl-1-oxy)-benzoic acid-N-morpholinamid



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 79 ausgehend von Beispiel 75 (0,509 g; 1,27 mmol).

Ausbeute: 0,425 g (71 % d. Th.)

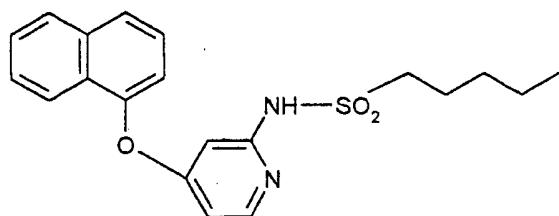
$R_f$  = 0,29 (Dichlormethan:MeOH = 40:1)

15 MS (DCI, NH3): m/z = 486 (M+H)

- 222 -

**Beispiel 262**

4-(Naphth-1-yl-oxy)-2-(1-N-pentylsulfonyl)aminopyridin



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 2 ausgehend  
5 von Beispiel 139 A (0,300 g; 1,27 mmol).

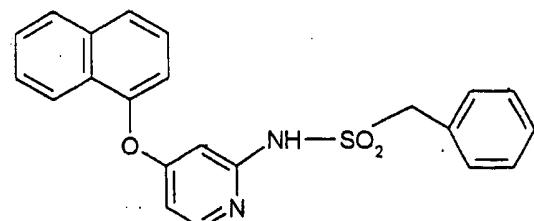
Ausbeute: 0,164 g (35 % d. Th.)

 $R_f = 0,66$  (VII)

MS (ESI): m/z = 371 (M+H)

**Beispiel 263**

10 2-(N-Benzylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)-pyridin



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 2 ausgehend  
15 von Beispiel 139 A (0,300 g; 1,27 mmol).

Ausbeute: 0,289 g (58% d. Th.)

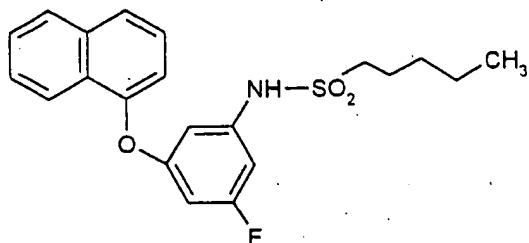
 $R_f = 0,55$  (VII)

MS (ESI): m/z = 391 (M+H)

- 223 -

**Beispiel 264**

3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-1-(N-1-pentylsulfonyl)amino-benzol



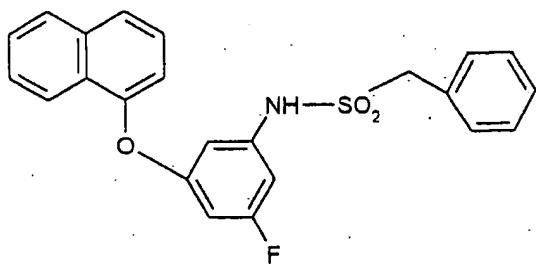
Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend  
5 von Beispiel 100 A (1,00 g; 3,95 mmol).

Ausbeute: 1,49 g (96 % d. Th.)

Smp.: 72°C

 $R_f = 0,50$  (IV)MS (ESI): m/z = 410 ( $M+Na$ )10 **Beispiel 265**

1-(N-Benzylsulfonyl)amino-3-fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend  
von Beispiel 100 A (1,00 g; 3,95 mmol).

15 Ausbeute: 1,29 g (77 % d. Th.)

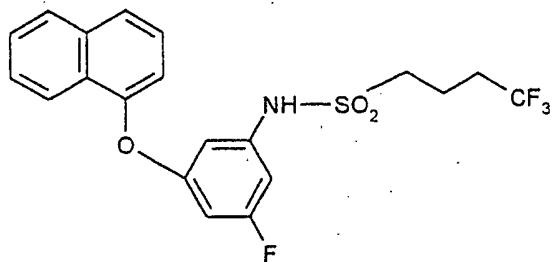
Smp.: 122°C

 $R_f = 0,54$  (IV)MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 425 ( $M+NH_4$ )

- 224 -

### Beispiel 266

3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-1-(4,4,4-trifluor-1-butylsulfonyl)amino-benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend  
5 von Beispiel 100 A (1,00 g; 3,95 mmol).

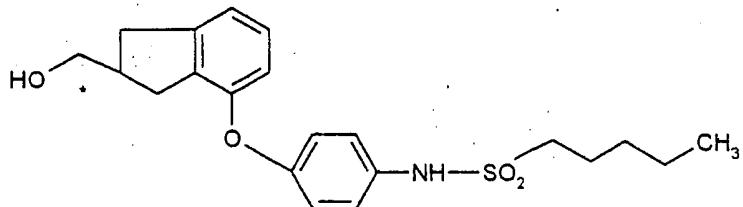
Ausbeute: 1,18 g (69 % d. Th.)

$R_f = 0,49$  (IV)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 445 (M+NH<sub>4</sub>)

### Beispiele 267 und 268

10 (R)- und (S)-1-N-(n-Pentylsulfonyl)amino-4-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)-benzol



Enantiomer A (Beispiel 267) und Enantiomer B (Beispiel 268)

Die Verbindung aus Beispiel 186 (0,100 g; 0,257 mmol) wird mittels präparativer  
15 HPLC (Chiraldak AD, 250 mm x 20 mm, Laufmittel 82 % Petroleumbenzin/18 %  
iPrOH, T = 50°C, Fluß = 0,2 ml/min) in die beiden Enantiomere A (Beispiel 267)  
und B (Beispiel 268) getrennt.

- 225 -

**Beispiel 267:**

Ausbeute: 34,3 mg (68 % d. Th.)

Retentionszeit: 10,6 min

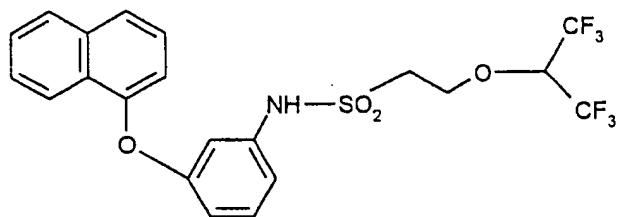
**Beispiel 268:**

5 Ausbeute: 13,3 mg (26 % d. Th.)

Retentionszeit: 11,4 min

**Beispiel 269**

3-(Naphthyl-1-oxy)-1-[2-(bis-trifluormethyl-methoxy)ethylsulfonyl]amino-benzol



10 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 45 A (0,518 g; 2,20 mmol).

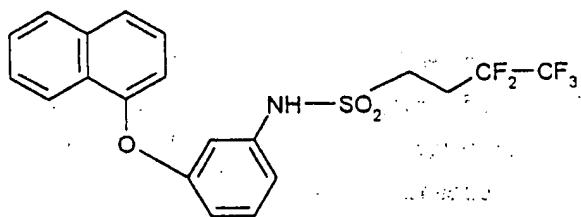
Ausbeute: 0,315 g (28% d. Th.)

R<sub>f</sub> = 0,56 (Dichlormethan)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 511 (M+NH<sub>4</sub>)

15 **Beispiel 270**

3-(Naphthyl-1-oxy)-1-(4,4,5,5,5-pentafluor-1-pentylsulfonyl)amino-benzol



- 226 -

Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 45 A (0,518 g; 2,20 mmol).

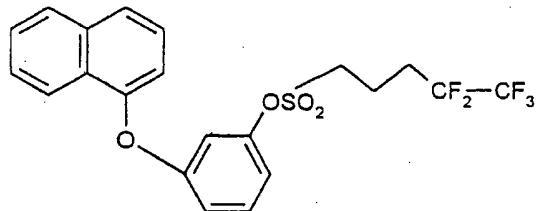
Ausbeute: 0,665 g (63 % d. Th.)

$R_f$  = 0,54 (Dichlormethan)

5 MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 477 (M+NH<sub>4</sub>)

### Beispiel 271

3-(Naphthyl-1-oxy)-1-(4,4,5,5-pentafluor-1-pentylsulfonyl)oxy-benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 ausgehend von Beispiel 63 A (0,210 g; 0,89 mmol).

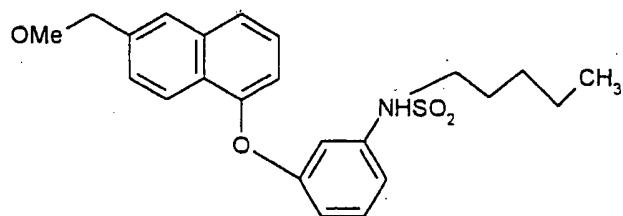
10 Ausbeute: 0,346 g (85 % d. Th.)

$R_f$  = 0,38 (Dichlormethan)

MS (ESI): m/z = 461 (M+H)

### Beispiel 272

15 3-(6-Methoxymethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(N-1-pentylsulfonyl)amino-benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 144 A (59,0 mg; 0,21 mmol).

- 227 -

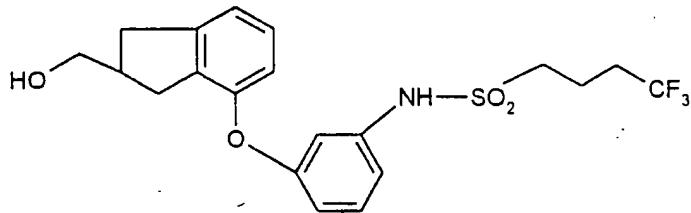
Ausbeute: 64 g (74 % d. Th.)

$R_f = 0,77$  (Dichlormethan:EE = 10:1)

MS (OCl, NH<sub>3</sub>): m/z = 431 (M+NH<sub>4</sub>)

### Beispiel 273

- 5 (R,S)-1-N-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)amino-3-(2-hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 146 A (0,800 g; 3,13 mmol).

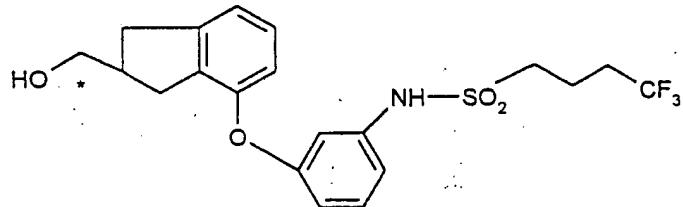
- 10 Ausbeute: 0,832 g (64 % d. Th.)

$R_f = 0,50$  (VII)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 447 (M+NH<sub>4</sub>)

### Beispiele 274 und 275

- 15 (R) und (S)-1-N-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)amino-3-(2-hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-benzol



Enantiomer A (Beispiel 274) und Enantiomer B (Beispiel 275)

Die Verbindung aus Beispiel 273 (0,560 g; 1,30 mmol) wird mittels präparativer HPLC (Chiraldak AD 10 µm, 250 x 20 mm, Laufmittel 88 % Petroleumbenzin 40°C-70°C/12 % EtOH, T = 15°C) in die Enantiomeren A (Beispiel 274) und B (Beispiel 275) getrennt.

5      Beispiel 274:

Ausbeute: 85 mg (15 % d. Th.)

Retentionzeit: 13,3 min.

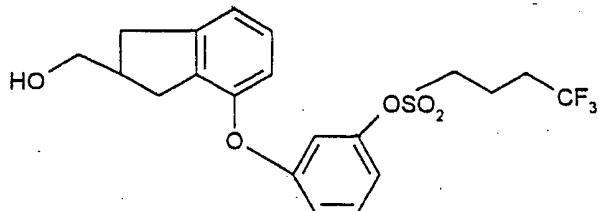
Beispiel 275:

Ausbeute: 80 mg (14 % d. Th.)

10     Retentionszeit: 15,6 min.

**Beispiel 276**

(R,S)-1-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)oxy-3-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)-benzol



15     Eine Lösung des Beispiels 147 A (1,228 g; 4,79 mmol) in THF (10 ml) wird bei Raumtemperatur unter Argon mit Kalium-tert.-butanolat (0,538 g; 4,79 mmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 4,4,4-Trifluorbutan-1-sulfonsäurechlorid (1,009 g; 4,79 mmol) zugetropft und die Reaktionsmischung wird 16 h nachgerührt. Nach Zugabe von Ethylacetat (50 ml) wird mit Wasser (50 ml) und ges. wäßriger NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:EE (3:1) chromatographiert.

20     Ausbeute: 0,894 g (41 % d. Th.)

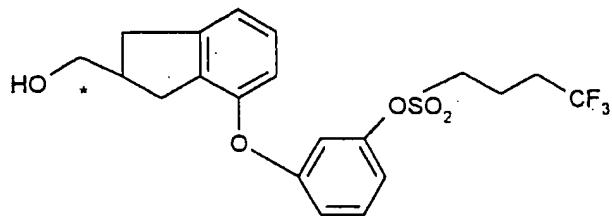
$R_f$  = 0,39 (Tol:EE = 3:1)

25     MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ): m/z = 448 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )

- 229 -

**Beispiele 277 und 278**

(R)- und (S)-1-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)oxy-3-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)-benzol



5 (+)-Enantiomer A (Beispiel 277) und (-)-Enantiomer B (Beispiel 278)

Die Verbindung aus Beispiel 276 (490 mg; 1,14 mmol) wird mittels präparativer HPLC (Chiracel OD, 10 µm, 250 x 20 mm, Fluß 10 ml/min, Laufmittel 80 % Petroleumbenzin 40-70°C / 20 % Isopropanol, T = 10°C) in die Enantiomeren A (Beispiel 277) und B (Beispiel 278) getrennt.

10 Beispiel 277:

Ausbeute: 111 mg (23 % d. Th.)

Smp.: 60-61°C

Retentionszeit: 12,5 min

$[\alpha]_D^{20}$  (c = 1, MeOH) = + 10,70

15 Beispiel 278:

Ausbeute: 105 mg (21 % d. Th.)

Smp.: 60-61°C

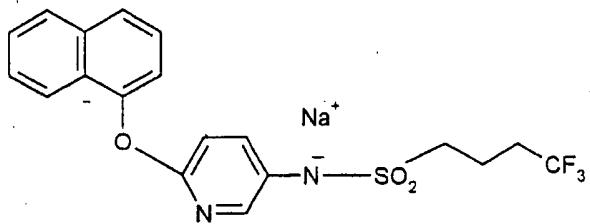
Retentionszeit: 15,4 min

$[\alpha]_D^{20}$  (c = 1, MeOH) = - 10,35

20 Beispiel 279

5-[(4,4,4-Trifluor-1-butyl)sulfonylamino]-2-(naphthyl-1-oxy)-pyridin Natriumsalz

- 230 -



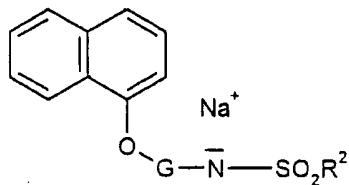
Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 128 ausgehend von Beispiel 189 (452 mg; 1,10 mmol).

Ausbeute: 315 mg (66 % d. Th.)

5 Smp.: 170°C (Z)

In Analogie zu Beispiel 279 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 23 aufgelisteten Beispiele.

**Tabelle 23**



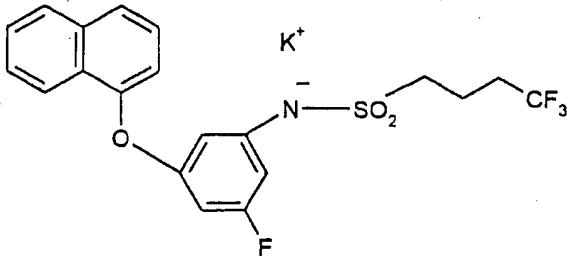
- 231 -

Bsp.	G	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d. Th.)	Smp. (°C)
280		n-Pent	82	150 (Z.)
281			92	210 (Z.)
282		n-Pent	99	95 (Z.)
5			98	105 (Z.)
284			98	56-60

**Beispiel 285**

5-Fluor-1-[(4,4,4-trifluor-1-butyl)sulfonyl]amino-3-(naphthyl-1-oxy)-benzol  
Kaliumsalz

- 232 -

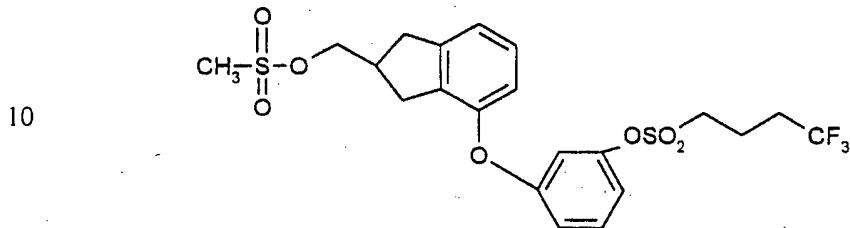


Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 128 ausgehend von Beispiel 266 (400 mg; 0,94 mmol) mit Kalium-tert.-butanolat (105 mg; 0,94 mmol) statt Natriummethylat.

- 5 Ausbeute: 433 mg (99 % d. Th.)  
Smp.: 46-50°C

### Beispiel 286

(R,S)-1-[(4,4,4-Trifluor-1-butyl)sulfonyl]amino-3-(2-methansulfonyloxyethyl-indanyl-4-oxy)-benzol



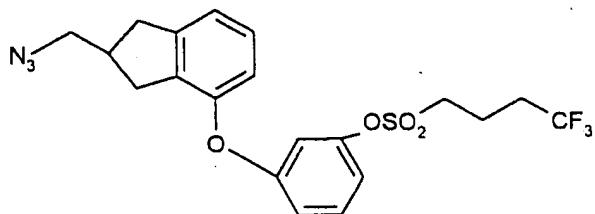
Zur Lösung des Beispiels 276 (665 mg; 1,55 mmol) und Triethylamin (235 mg; 2,32 mmol) in Dichlormethan (10 ml) tropft man unter Argon bei -10°C Methansulfonsäurechlorid (195 mg; 1,70 mmol), lässt noch 30 min bei -10°C röhren und lässt den Ansatz auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan (10 ml) verdünnt und mit Wasser (20 ml), 1 N Salzsäure (10 ml), ges. wäßriger NaHCO3-Lösung (20 ml) und Wasser (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na2SO4) und im Vakuum eingeengt.

- Ausbeute: 706 mg (88 % d. Th.)  
 $R_f = 0,74$  (VII)  
20 MS (ESI): m/z = 509 (M+H)

- 233 -

### Beispiel 287

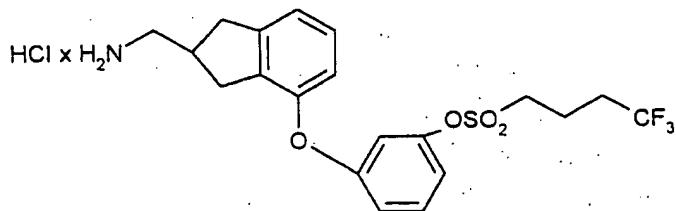
(R,S)-3-(2-Azidomethyl-indanyl-4-oxy)-1-[(4,4,4-trifluor-1-butyl)sulfonyl]amino-benzol



- 5 Eine Lösung des Beispiels 286 (637 mg; 1,25 mmol) in DMSO (5 ml) wird mit Natriumazid (407 mg; 6,26 mmol) versetzt und 1 h bei 80°C unter Argon gerührt. Nach Zugabe von Wasser (50 ml) wird mit Diethylether (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (30 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeengt.
- 10 Ausbeute: 507 mg (87% d. Th.)  
 $R_f = 0,78$  (IV)  
 MS (EI): m/z = 427 ( $\text{M-N}_2$ )

### Beispiel 288

(R,S)-3-(2-Aminomethyl-indanyl-4-oxy)-1-[(4,4,4-trifluor-1-butyl)sulfonyl]amino-benzol Hydrochlorid



- 20 Beispiel 287 (457 mg; 1,00 mmol) wird in MeOH (10 ml) gelöst, mit Palladium auf Aktivkohle, 10 %ig (50 mg) versetzt und 1,5 h bei 1 bar Wasserstoff hydriert. Der Ansatz wird über Kieselgel filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Diethylether (5 ml) und MeOH (4 ml) aufgenommen und mit einer

- 234 -

gesättigten Lösung von HCl in Diethylether (2 ml) versetzt. Anschließend wird das Solvens im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 321 mg (69 % d. Th.)

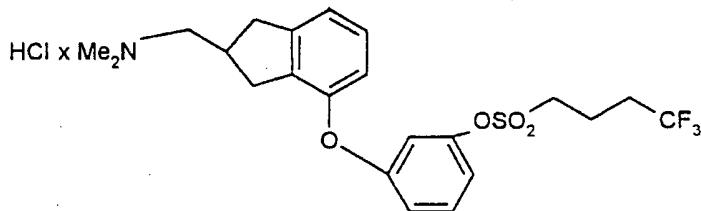
5 Smp.: 192°C

$R_f = 0,10$  (Dichlormethan:MeOH = 20:1)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 430 (M+H)

### Beispiel 289

10 (R,S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-indanyl-4-oxy)-1-[(4,4,4-trifluoro-1-butyl)sulfonyl]amino-benzol Hydrochlorid



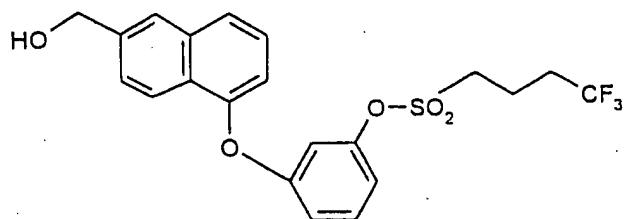
15 Beispiel 288 (140 mg; 0,30 mmol) wird in Dichlormethan gelöst und mit wäßriger NH<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan gewaschen (2 x 20 ml). Die vereinten org. Phasen werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird in Acetonitril (5,0 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit einer 37 %igen wäßrigen Formaldehydlösung (246 mg; 3,0 mmol) und Natriumcyanoborhydrid (191 mg; 3,0 mmol) versetzt. Man lässt 30 min bei Raumtemperatur röhren, stellt mit Essigsäure pH 3 ein, lässt 5 min röhren und gibt 20 ml 1 N NaOH zu. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan (2 x 20 ml) gewaschen. Die vereinten org. Phasen werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in MeOH (5 ml) gelöst und mit einer gesättigten Lösung von HCl in Diethylether (0,1 ml) versetzt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum eingeengt.

20 Ausbeute: 134 mg (90 % d. Th.)  
 25  $R_f = 0,33$  (XXV)  
 MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 458 (M+H)

- 235 -

**Beispiel 290**

1-[(4,4,4-Trifluor-1-butyl)-sulfonyl]amino-3-(6-hydroxy-methyl-naphthyl-1-oxy)benzol



- 5 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 276 ausgehend von Beispiel 148 A (1,01 g; 3,80 mmol).

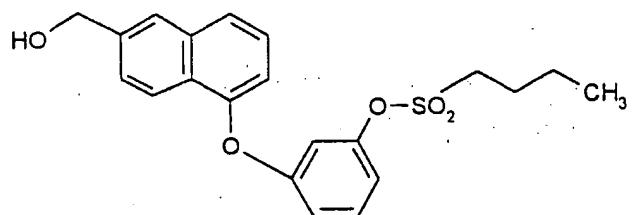
Ausbeute: 0,72 g (43 % d. Th.)

R<sub>f</sub> = 0,60 (Tol:EE = 5:4)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 458(M+NH<sub>4</sub>)

10 **Beispiel 291**

3-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)oxy-benzol



- Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 276 ausgehend von Beispiel 148 (5,33 g; 20,0 mmol).

15 Ausbeute: 4,00 g (49 % d. Th.)

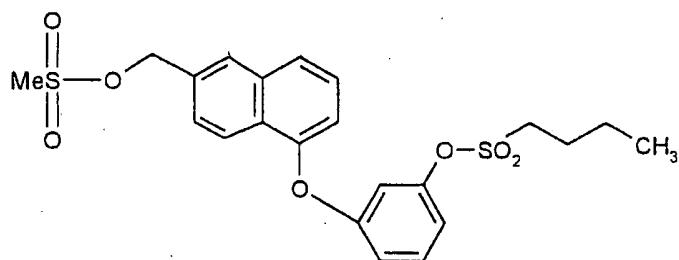
R<sub>f</sub> = 0,67 (VI)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 418 (M+NH<sub>4</sub>)

- 236 -

**Beispiel 292**

3-(6-Methansulfonyloxyethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)oxy-benzol

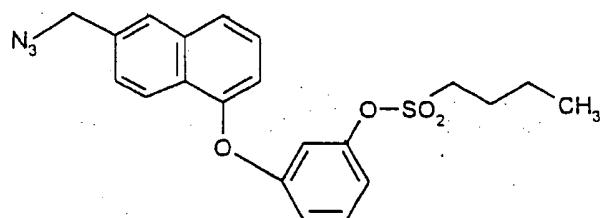


Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 286 ausgehend  
5 von Beispiel 291 (3,73 g; 9,00 mmol).

Ausbeute: 3,19 g (74 % d. Th.)

 $R_f = 0,64$  (Tol:EE = 5:2)MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 496 (M+NH<sub>4</sub>)**Beispiel 293**

10 3-(6-Azidomethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)-oxy-benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 287 ausgehend  
15 von Beispiel 292 (3,60 g; 7,52 mmol).

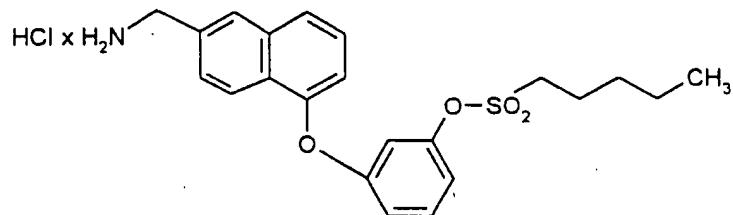
Ausbeute: 2,68 g (84 % d. Th.)

 $R_f = 0,88$  (Tol:EE = 5:2)MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 443 (M+NH<sub>4</sub>)

- 237 -

**Beispiel 294**

3-(6-Aminomethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)-oxy-benzol Hydrochlorid



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 288 ausgehend  
5 von Beispiel 293 (2,40 g; 5,64 mmol).

Ausbeute: 2,23 g (90 % d. Th.)

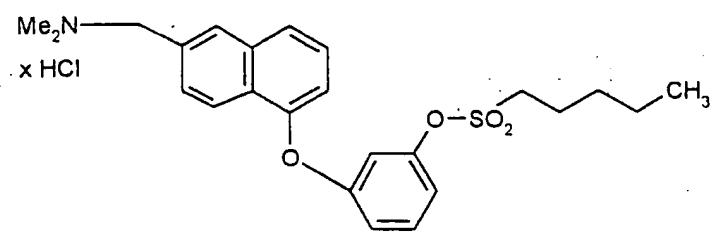
Smp.: >150°C (Z.)

R<sub>f</sub> = 0,41 (XXV)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 400 (M+H)

10 **Beispiel 295**

3-(6-N,N-Dimethylaminomethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)oxy-benzol  
Hydrochlorid



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 289 ausgehend  
15 von Beispiel 294 (1,09 g; 2,50 mmol).

Ausbeute: 0,220 g (19 % d. Th.)

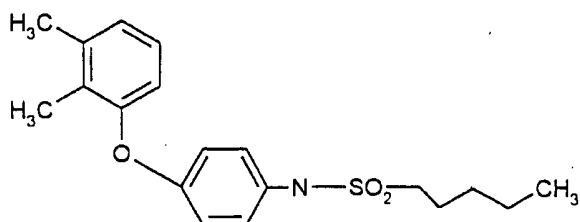
R<sub>f</sub> = 0,49 (XXV)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 428 (M+H)

- 238 -

### Beispiel 296

1-(1-Pentylsulfonyl)amino-4-(2,3-dimethyl-phenyl-1-oxy)-benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend  
5 von Beispiel 29 A (7,25 g; 34,0 mmol).

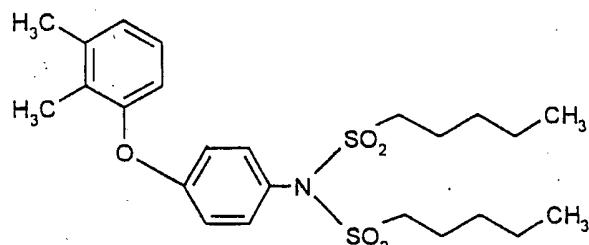
Ausbeute: 10,9 g (93 % d. Th.)

$R_f = 0,43$  (IV)

MS (ESI): m/z = 348 (M+H)

### Beispiel 297

10 1-[N,N-Bis-(1-pentylsulfonyl)amino]-4-(2,3-dimethyl-phenyl-1-oxy)benzol



Zur Lösung von Beispiel 296 (3,48 g; 10,0 mmol) in THF (40 ml) gibt man unter Eiskühlung Kalium-tert.-butylat (1,18 g; 10,5 mmol), lässt 20 min röhren und tropft dann 1-Pentansulfonylchlorid (2,04 g; 12,0 mmol) bei 0°C zu. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur röhren und extrahiert nach Zugabe von Wasser dreimal mit Ethylacetat. Die vereinten org. Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol chromatographiert.

Ausbeute: 3,71 g (77 % d. Th.)

- 239 -

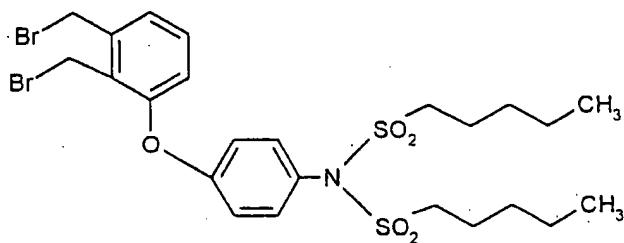
Smp.: 91°C

 $R_f = 0,64$  (PE:Diethylether = 10:3)

MS (ESI): m/z = 482 (M+H)

**Beispiel 298**

5 1-[N,N-Bis-(1-pentylsulfonyl)amino]-4-[2,3-(bis-brommethyl)-phenyl-1-oxy]benzol



Zur Lösung des Beispiels 297 (13,0 g; 27,0 mmol) in  $CCl_4$  (250 ml) gibt man N-Bromsuccinimid (10,2 g; 57,4 mmol) und erhitzt den Ansatz bei gleichzeitiger Bestrahlung mit einer 300 W-Lampe 4 h zum Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Cyclohexan/Diethylether (10:1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird aus Cyclohexan kristallisiert.

Ausbeute: 13,4 g (78 % d. Th.)

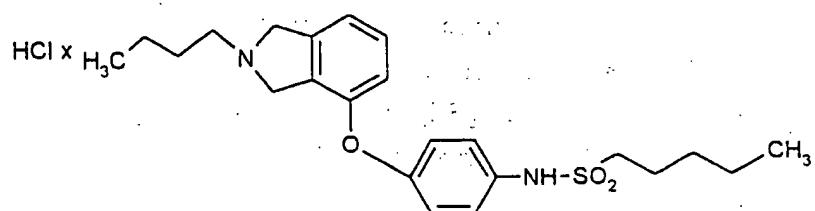
Smp.: 68-75°C

15  $R_f = 0,90$  (PE:Diethylether = 10:3)

MS (ESI): m/z = 662 (M+Na)

**Beispiel 299**

4-(1-N-Butyl-isindolinyl-3-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)-amino-benzol Hydrochlorid



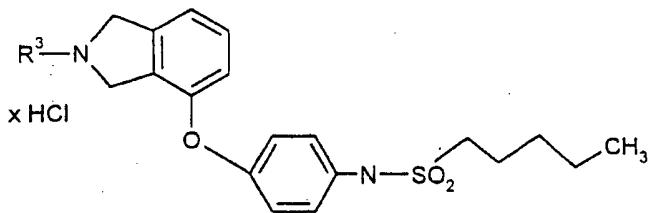
- 240 -

Eine Lösung von Beispiel 298 (0,750 g; 1,17 mmol) und n-Butylamin (0,858 g; 11,7 mmol) in THF (150 ml) wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend versetzt man mit 1 N NaOH (5,0 ml) und röhrt den Ansatz 24 h bei 5 50°C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird in Ethylacetat (50 ml) aufgenommen und mit Wasser (50 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat (25 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:Ethylacetat (1:1) chromatographiert. Das so erhaltene Amin wird in Diethylether (5 ml) gelöst und mit einer gesättigten 10 Lösung von HCl in Diethylether (1 ml) versetzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und das Produkt im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,255 g (47 % d. Th.)  
 Smp.: 70-73°C (Z.)  
 $R_f = 0,37$  (VII)  
 15 MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ): m/z = 417 ( $\text{M}+\text{H}$ )

In Analogie zu Beispiel 299 werden die in Tabelle 24 aufgelisteten Beispiele hergestellt.

**Tabelle 24**

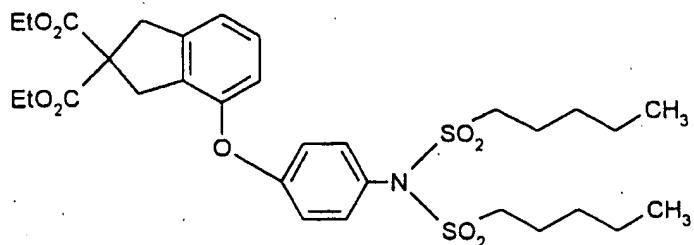


20	Bsp.	$R^3$	Ausbeute (% d. Th.)	$R_f$	MS
	300	Me	63	0,50 (XXV)	375 ( $\text{M}+\text{H}$ ), B
	301	nPr	50	0,58 (XXV)	403 ( $\text{M}+\text{H}$ ), B

- 241 -

**Beispiel 302**

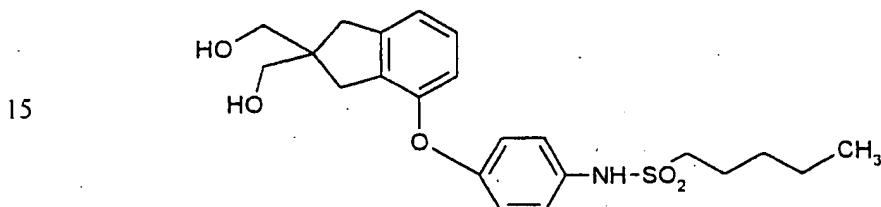
4-[2,2-Bis-(ethoxycarbonyl)-indanyl-4-oxy]-1-[N,N-bis(1-pentylsulfonyl)amino]-benzol



- 5 Eine Lösung von Beispiel 298 (2,00 g; 3,13 mmol) und Malonsäurediethylester (0,50 g; 3,13 mmol) in 2-Butanon (30 ml) wird mit Kaliumcarbonat (1,88 g; 13,6 mmol) versetzt und 18 h unter Rückfluß gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, filtriert und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Tol:EE (30:1) chromatographiert.
- 10 Ausbeute: 0,480 g (24 % d. Th.)  
 $R_f = 0,53$  (X)  
 MS (ESI): m/z = 638 ( $M+H$ )

**Beispiel 303**

4-[2,2-Bis(hydroxymethyl)-indanyl-4-oxy]-1-[N-1-pentylsulfonyl]amino-benzol



- 15 Zur Lösung von Beispiel 302 (452 mg; 0,71 mmol) in THF (5,0 ml) tropft man unter Argon bei Raumtemperatur Lithiumaluminiumhydrid, 1 N Lösung in THF (1,42 ml; 1,42 mmol) und läßt 18 h bei Raumtemperatur röhren. Nach Zugabe von ges. wäßriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (20 ml) wird mit Ethylacetat (1 x 50 ml, 2 x 25 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. wäßriger NaCl-Lösung (25

- 242 -

ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Tol:EE = 1:1 chromatographiert.

Ausbeute: 149mg (49 % d. Th.)

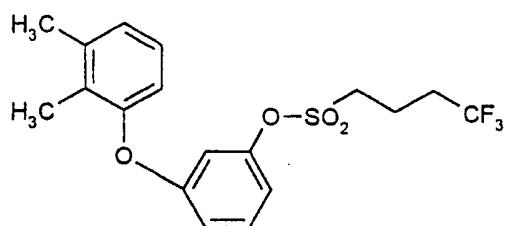
Smp.: 135-137°C

5  $R_f = 0,25$  (VII)

MS (ESI): m/z = 442 (M+Na)

#### Beispiel 304

3-(2,3-Dimethyl-phenyl-1-oxy)-1-(4,4,4-trifluor-1-butyl-sulfonyl)oxy-benzol



10 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 ausgehend von Beispiel 150A (4,54 g; 21,2 mmol).

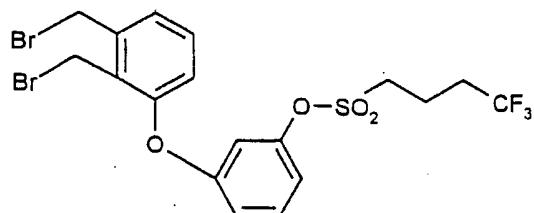
Ausbeute: 7,80 g (95 % d. Th.)

$R_f = 0,51$  (Toluol)

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ): m/z = 406 (M+ $\text{NH}_4$ )

#### 15 Beispiel 305

3-(2,3-Bis-brommethyl-phenyl-1-oxy)-1-(4,4,4-trifluor-1-butylsulfonyl)oxy-benzol



- 243 -

Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 298 ausgehend von Beispiel 304 (6,76 g; 17,4 mmol).

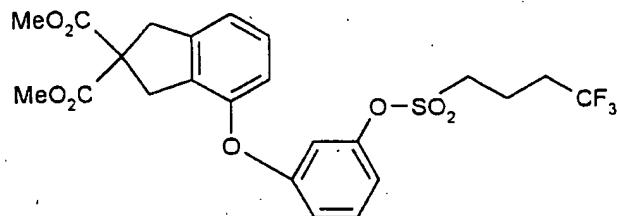
Ausbeute: 7,98 g (84 % d. Th.)

$R_f = 0,71$  (IV)

5 MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 564 (M+NH<sub>4</sub>)

### Beispiel 306

1-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)oxy-3-[2,2-bis-(methoxycarbonyl)-indanyl-4-oxybenzol



10 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 302 ausgehend von Beispiel 305 (6,00 g; 10,2 mmol).

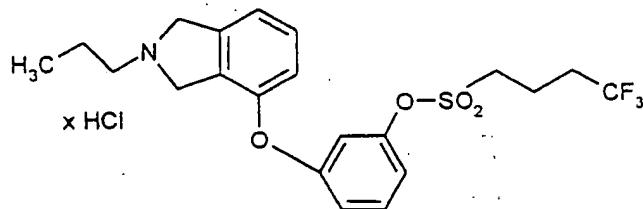
Ausbeute: 1,95 g (37 % d. Th.)

$R_f = 0,45$  (X)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 534 (M+NH<sub>4</sub>)

### 15 Beispiel 307

1-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)oxy-3-(1-N-propylisoindolinyl-3-oxy)benzol



- 244 -

Eine Lösung von Beispiel 305 (2,00 g; 3,66 mmol) und n-Propylamin (2,16 g; 36,6 mmol) in THF (200 ml) wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das THF wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die org. Phase wird mit 5 %iger wäßriger  $K_2CO_3$ -Lösung und zweimal mit Wasser extrahiert, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan:MeOH = 20:1 chromatographiert. Das so erhaltene Amin wird in Diethylether (5 ml) gelöst und mit einer ges. Lösung von HCl in Diethylether (1,5 ml) versetzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

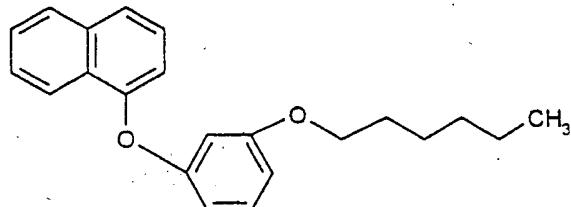
Ausbeute: 0,775 g (44 % d. Th.)

$R_f$  = 0,29 (XXXII)

MS (ESI): m/z = 444 (M+H)

### Beispiel 308

15 3-(1-Hexyl)oxy-3-(naphthyl-1-oxy)benzol



Eine Lösung von Beispiel 63 A (300 mg; 1,27 mmol) in Aceton (5,0 ml) wird mit Kaliumcarbonat (193 mg; 1,40 mmol) und 1-Jodhexan (296 mg; 1,40 mmol) versetzt und 18 h unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird das Aceton im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird in Wasser (30 ml) aufgenommen und mit Diethylether (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Cyclohexan:Dichlormethan (4:1) chromatographiert.

Ausbeute: 285 mg (69% d. Th.)

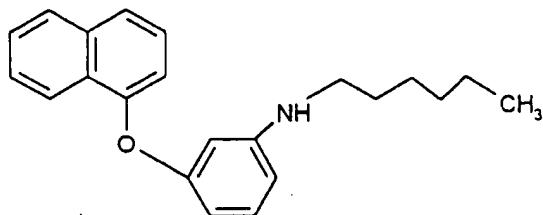
25  $R_f$  = 0,50 (PE:Dichlormethan = 4:1)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 321 (M+H)

- 245 -

**Beispiel 309**

**N-1-Hexyl-3-(naphthyl-1-oxy)anilin**



Eine Lösung von Beispiel 45 A (1,176 g; 5,00 mmol) und 1-Jodhexan (0,509 g; 5  
2,40 mmol) in Petrolether (10 ml) wird über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach  
Zugabe von 1-Jodhexan (0,170 g; 0,80 mmol) und THF (4 ml) wird weitere 3 h  
unter Rückfluß gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (50 ml) wird mit verd.  
Ammoniak-Lösung (50 ml) und Wasser (2 x 50 ml) gewaschen, getrocknet  
10 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird an  
Kieselgel chromatographiert mit Cyclohexan:Dichlormethan (3:1).

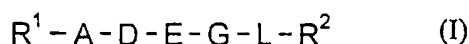
Ausbeute: 0,211 g (28 % d. Th.)

$R_f = 0,86$  (IV)

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ): m/z = 320 ( $\text{M}+\text{H}$ )

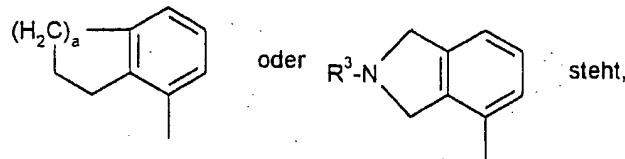
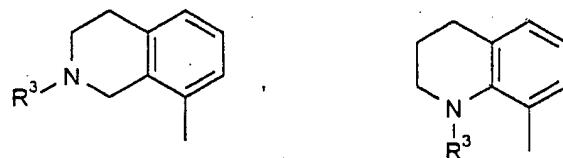
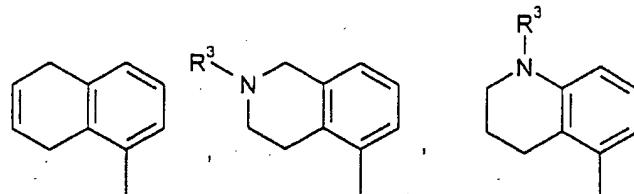
Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

5       $R^1$     für ( $C_6-C_{10}$ )-Aryl, Chinolyl, Isochinolyl oder für einen Rest der Formel



worin

a    eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

10      $R^3$     Wasserstoff, ( $C_2-C_6$ )-Alkenyl, ( $C_1-C_6$ )-Alkyl oder ( $C_1-C_6$ )-Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten ge-

- 247 -

benenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

5

Halogen, Carboxyl, Hydroxy, Phenyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy carbonyl, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylamino, Di( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,

10

einer Gruppe der Formel  $-(CO)_b-NR^4R^5$ ,

worin

15

$b$  eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Acyl, cyclo( $C_4$ - $C_7$ )-Acyl, Benzoyl oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylamino, Di( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

20

oder

$R^4$  und  $R^5$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere(s) Heteroatom(e) aus der Reihe S, O und/oder einen oder mehrere Rest(e) der Formel  $-NR^8$  enthalten kann,

25

worin

$R^8$  Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Acyl bedeutet,

und

- 248 -

einer Gruppe der Formel  $-\text{NR}^6\text{-SO}_2\text{R}^7$

worin

$\text{R}^6$  Wasserstoff, Phenyl, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-Alkyl oder ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-Acyl bedeutet,

5

$\text{R}^7$  Phenyl oder ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel  $-\text{S(O)}_c-$  oder  $-\text{N}(\text{R}^9)-$  steht,

10

worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

$\text{R}^9$  Wasserstoff, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-Alkyl oder ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-Acyl bedeutet,

15

G für zweifach gebundenes ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ )-Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

20

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-Alkyl, Hydroxy( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-alkyl, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-Alkoxy, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-Alkoxy-carbonyl,

sowie Gruppen der Formeln

$-\text{CO-O-(CH}_2)_d\text{-NR}^{10}\text{R}^{11}, -\text{NR}^{12}\text{-SO}_2\text{R}^{13},$   
 $-(\text{CH}_2)_e\text{-(CO)}_f\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$  und  $-\text{OR}^{16},$

- 249 -

worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

5 R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R<sup>12</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>6</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

10 R<sup>13</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>7</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> darstellen,

15 worin

g eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

und

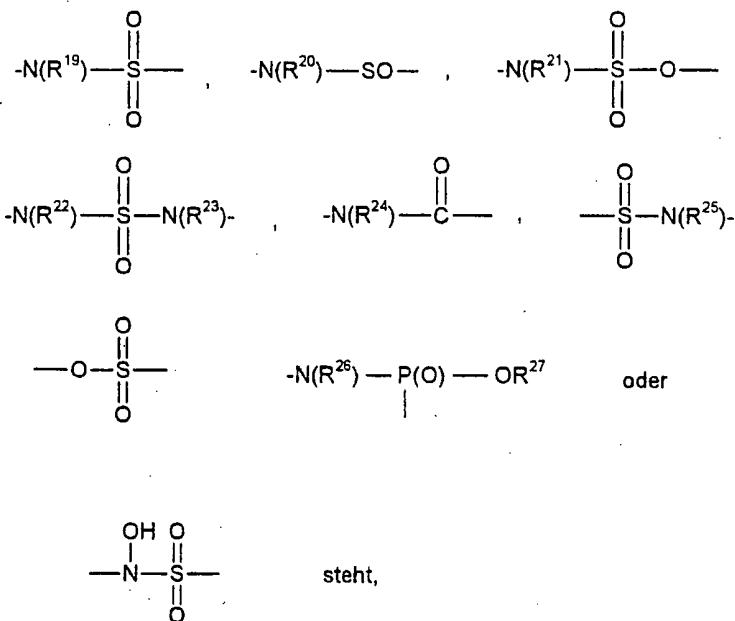
20 R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R<sup>16</sup> (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl bedeutet,

L für einen Rest der Formel

-O-, -NH-,

- 250 -



wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und worin R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup> und R<sup>27</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten,  
oder

5

R<sup>19</sup> einen Rest der Formel -SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> bedeutet,

10

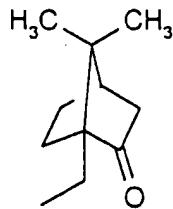
R<sup>2</sup> für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,

oder

für den Rest der Formel

- 251 -



oder Morphin steht, oder

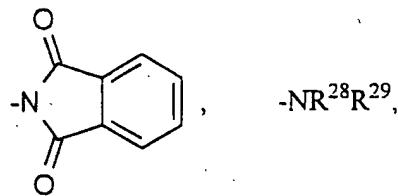
für C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl steht, oder

5

für (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkinyl steht,  
die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder ver-  
schiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe  
ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Azido, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
Alkoxy, einem Rest der Formel

10

-NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>,

worin R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup>  
und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

15

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren,  
gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Grup-  
pe ausgewählt sind, die besteht aus:

20

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>,

worin R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und  
Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl  
bedeuten,

- 252 -

und einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

5

Halogen, Nitro, Hydroxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy und einer Gruppe der Formel  $-NR^{30}R^{31}$ ,

worin  $R^{30}$  und  $R^{31}$  wie oben definiert sind,

oder

10

$L$  und  $R^2$  gemeinsam für einen Rest der Formel

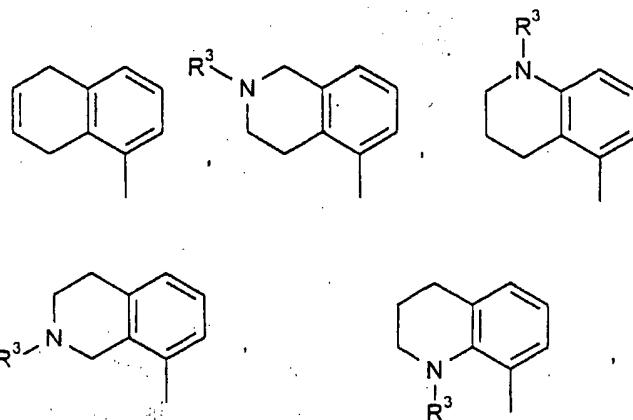


und deren Salze.

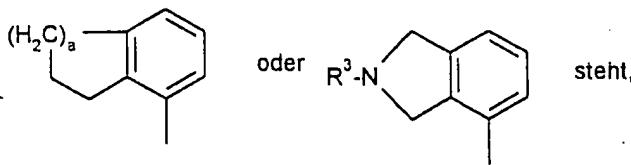
2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, worin

15

$R^1$  für Phenyl, Naphthyl, Chinolyl, Isochinolyl oder für einen Rest der Formel



- 253 -



worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

5 R<sup>3</sup> Wasserstoff, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10 Halogen, Carboxyl, Hydroxyl, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkoxy carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,

15 einer Gruppe der Formel -(CO)<sub>b</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

20 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Acyl, cyclo(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Benzoyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist, bedeuten,

oder

- 254 -

$R^4$  und  $R^5$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin-, Piperidin- oder N-Methylpiperazinring bilden,

und

5 einer Gruppe der Formel  $-NR^6-SO_2-R^7$

worin

$R^6$  Wasserstoff, Phenyl, ( $C_1-C_4$ )-Alkyl oder ( $C_1-C_4$ )-Acyl bedeutet

und

10  $R^7$  Phenyl oder ( $C_1-C_5$ )-Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für ( $C_1-C_4$ )-Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel  $-S(O)_c-$  oder  $-NR^9-$  steht,

15 worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

$R^9$  Wasserstoff oder ( $C_1-C_4$ )-Alkyl oder ( $C_1-C_4$ )-Acyl bedeutet,

G für zweifach gebundenes Phenyl, Naphthyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, ( $C_1-C_4$ )-Alkyl, Hydroxy( $C_1-C_4$ )-alkyl, ( $C_1-C_4$ )-Alkoxy, ( $C_1-C_4$ )-Alkoxy-carbonyl, sowie Gruppen der Formeln

- 255 -

$-\text{CO-O-(CH}_2\text{)}_d\text{-NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $-\text{NR}^{12}\text{-SO}_2\text{R}^{13}$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_e\text{-(CO)}_f\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$  und  $-\text{OR}^{16}$ ,

worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

5 e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1  
bedeuten,

$\text{R}^{10}$  und  $\text{R}^{11}$  die oben angegebene Bedeutung von  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$   
haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

10 R<sup>12</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>6</sup> hat und mit  
dieser gleich oder verschieden ist,

R<sup>13</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>7</sup> hat und mit  
dieser gleich oder verschieden ist,

15 R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>  
haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,  
oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel

$-(\text{CH}_2)_g\text{-NR}^{17}\text{R}^{18}$  darstellen,

worin

g eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

und

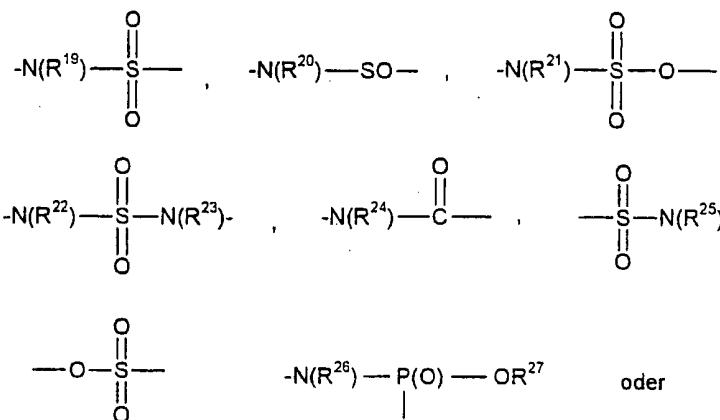
20 R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>10</sup>  
und R<sup>11</sup> haben und mit dieser gleich oder  
verschieden sind,

R<sup>16</sup> Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

- 256 -

L für einen Rest der Formel

-O-, -NH-,



wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

5

und

worin

$\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{23}$ ,  $\text{R}^{24}$ ,  $\text{R}^{25}$ ,  $\text{R}^{26}$  und  $\text{R}^{27}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ )-Alkyl bedeuten,

10

oder

$\text{R}^{19}$  einen Rest der Formel  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  bedeutet,

$\text{R}^2$  für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl oder Pyrimidyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

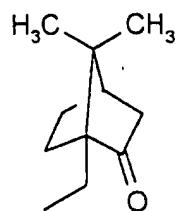
15

- 257 -

Halogen, Amino, Trifluormethyl, Nitro und ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl,

oder

für den Rest der Formel



oder für Morphin steht,

5

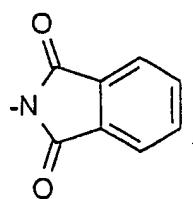
oder

für Cyclopropyl, Cyclohexyl oder Cyclopentyl steht, oder

für ( $C_1$ - $C_{10}$ )-Alkyl, ( $C_2$ - $C_{10}$ )-Alkenyl oder ( $C_2$ - $C_{10}$ )-Alkinyl steht,  
die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder ver-  
schiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe aus-  
gewählt sind die besteht aus:

10

Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy,  
( $C_1$ - $C_5$ )-Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy,  
einem Rest der Formel



und -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>,

15

worin

R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>  
haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

- 258 -

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

5

Halogen, Nitro, Hydroxy, ( $C_1-C_4$ )-Alkyl, ( $C_1-C_4$ )-Alkoxy und einer Gruppe der Formel  $-NR^{30}R^{31}$ ,

worin  $R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $C_1-C_4$ )-Alkyl oder ( $C_1-C_4$ )-Acyl bedeuten,

10

Pyridyl und Pyrimidyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

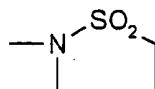
Halogen, Nitro, Hydroxy, ( $C_1-C_4$ )-Alkyl, ( $C_1-C_4$ )-Alkoxy und einer Gruppe der Formel  $-NR^{30}R^{31}$ ,

worin  $R^{30}$  und  $R^{31}$  wie oben definiert sind,

15

oder

$L$  und  $R^2$  gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen,

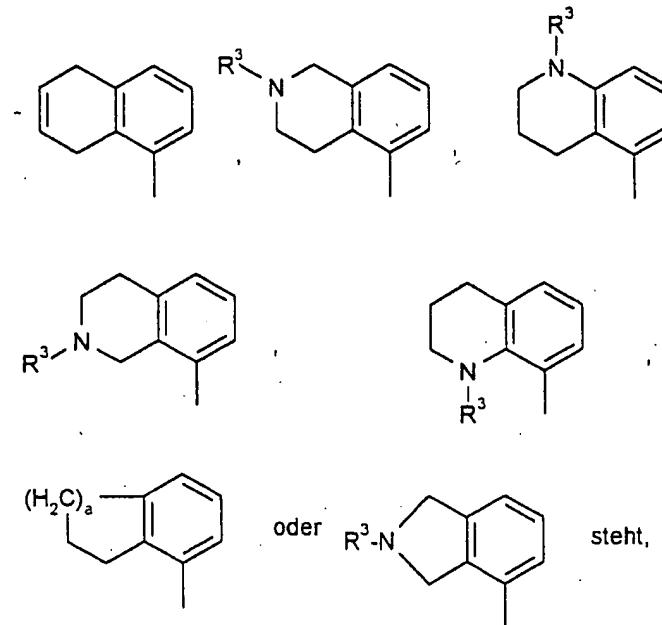
und deren Salze.

3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, worin

20

$R^1$  für Phenyl, Naphthyl, Chinolyl, Isochinolyl oder für einen Rest der Formel

- 259 -



worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

5  $R^3$  Wasserstoff, ( $C_2$ - $C_3$ )-Alkenyl, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl oder ( $C_1$ - $C_3$ )-Acyl bedeutet,

10 und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Chlor, Fluor, Carboxyl, Hydroxyl, Phenyl, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy carbonyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, das seinerseits durch Chlor oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel  $-(CO)_b-NR^4R^5$

15 worin

- 260 -

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Acyl, cyclo(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl, Benzoyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylamino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

5

oder

10

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin-, Piperidin- oder N-Methylpiperazinring bilden,

und

einer Gruppe der Formel -NR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>

worin

15

R<sup>6</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Acyl bedeutet,

und

R<sup>7</sup> Phenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)- Alkyl stehen,

20

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)<sub>c</sub>- oder -NR<sup>9</sup>- steht,

worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

- 261 -

R<sup>9</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Acyl bedeutet,

G für zweifach gebundenes Phenyl, Naphthyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, Hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy carbonyl, sowie Gruppen der Formeln

-CO-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-(CO)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>OH und -OR<sup>16</sup>,

worin

d eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

R<sup>12</sup> Wasserstoff bedeutet,

R<sup>13</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind oder einen Rest der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> bedeuten,

worin

g eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

und

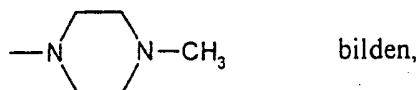
- 262 -

$R^{17}$  und  $R^{18}$  Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

oder

$R^{14}$  und  $R^{15}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Rest der Formel

5

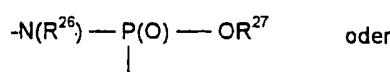
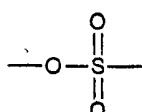
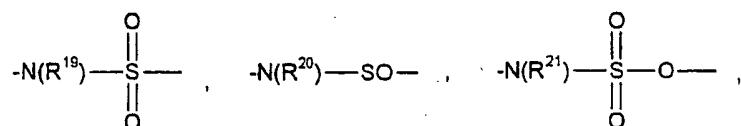


bilden,

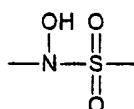
$R^{16}$  Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

L für einen Rest der Formel

O-, -NH-,



oder



steht,

10

wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und

worin

- 263 -

$R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$  und  $R^{27}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

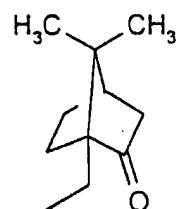
oder

$R^{19}$  einen Rest der Formel  $-SO_2R^2$  bedeutet,

5            $R^2$  für Phenyl, Furyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl,

oder

10           für den Rest der Formel



oder Morphin steht,

oder

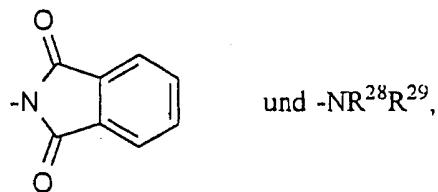
für Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder

15           für ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkenyl oder ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkinyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

20

Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Perfluoralkoxy, Trifluormethyl-substituiertem ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy, einem Rest der Formel

- 264 -



worin

$\text{R}^{28}$  und  $\text{R}^{29}$  Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

5

Phenyl, Pyridyl und Pyrimidyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10

Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Hydroxy, ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ )-Alkyl, ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ )-Alkoxy und einer Gruppe der Formel  $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ ,

worin  $\text{R}^{30}$  und  $\text{R}^{31}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Methylcarbonyl bedeuten,

oder

L und R<sup>2</sup> gemeinsam für einen Rest der Formel

15



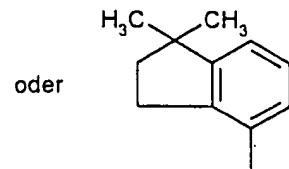
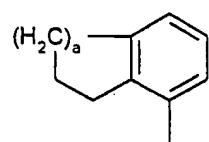
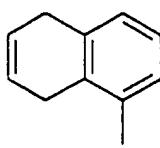
und deren Salze.

4. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

R<sup>1</sup> für ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ )-Aryl, Chinolyl oder für einen Rest der Formel

- 265 -



steht,

worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

5 und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit 1 bis 3, gleichen oder verschiedenen Substituenten, gegebenenfalls geminal, substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10 Halogen, Carboxyl, Hydroxy, ( $C_1-C_6$ )-Alkoxy, ( $C_1-C_6$ )-Alkoxy carbonyl, ( $C_1-C_8$ )-Alkyl, das seinerseits durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel  $-(CO)_b-NR^4R^5$ ,

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15  $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder ( $C_1-C_6$ )-Alkyl bedeuten,

und

einer Gruppe der Formel  $-NR^6-SO_2-R^7$

worin

20  $R^6$  Wasserstoff, Phenyl oder ( $C_1-C_6$ )-Alkyl bedeutet,

- 266 -

R<sup>7</sup> Phenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)<sub>c</sub>- oder -NH- steht,

5

worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

G für zweifach gebundenes (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem bis drei, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10 15 Hydroxy, Carboxyl, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy carbonyl, sowie Gruppen der Formeln

-CO-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup> und -CO-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>

worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

20 R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R<sup>12</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>6</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

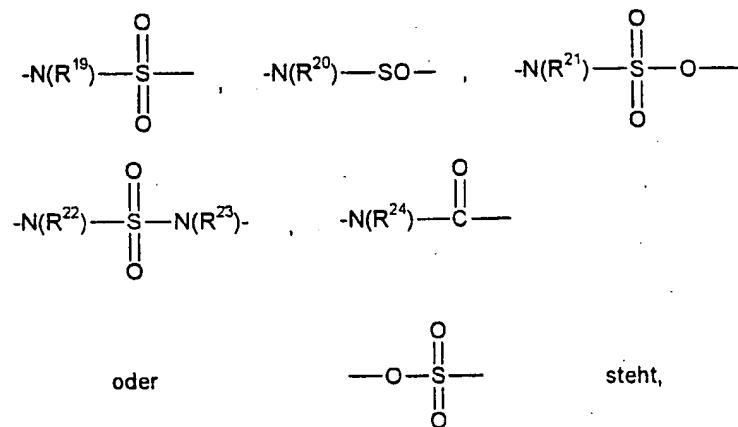
- 267 -

$R^{13}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^7$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

$R^{14}$  und  $R^{15}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  und  $R^5$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S und O oder eine Gruppe der Formel  $\text{-NH-}$  enthalten kann,

10

L für einen Rest der Formel



wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

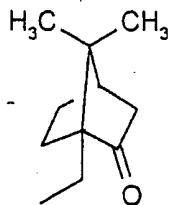
15

und worin  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  und  $R^{24}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeuten,

$R^2$  für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino, oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl substituiert ist,

$R^2$  für den Rest der Formel

- 268 -



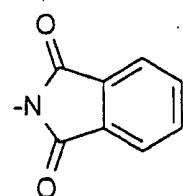
oder Morpholin steht,

oder

für Perfluoralkyl mit bis zu 12 Fluoratomen steht, oder

5

für (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkinyl steht, die gegebenenfalls mit Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido oder durch einen Rest der Formel



oder -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup> substituiert sind,

worin R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

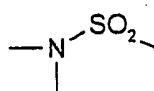
10

und/oder gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, die ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup> substituiert sein können,

15

worin R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl bedeuten,

L und R<sup>2</sup> gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen,

- 269 -

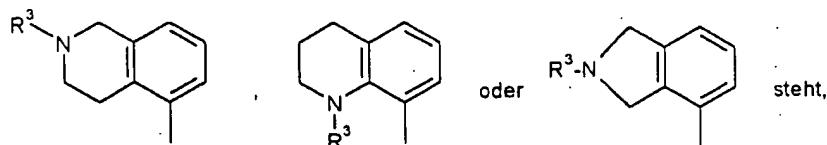
und deren Salze.

5. Verbindungen der Formel (I) nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3,

worin

R<sup>1</sup> für Naphth-1-yl, gegebenenfalls substituiert durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl  
5 substituiert mit Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acylamino, Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Indan-4-yl, substituiert durch Hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,

für einen Rest der Formel



worin

10 R<sup>3</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl ist,

E und A für eine Bindung stehen,

D für ein Sauerstoffatom stehen,

G für 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen oder 2,5-Pyridylen steht, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

15 L für einen Rest der Formel -NH-SO<sub>2</sub>- oder -O-SO<sub>2</sub>- steht und

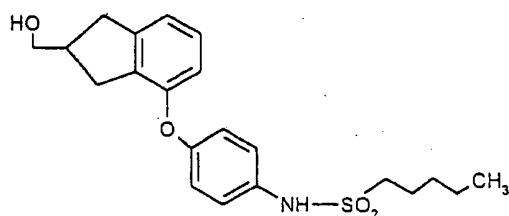
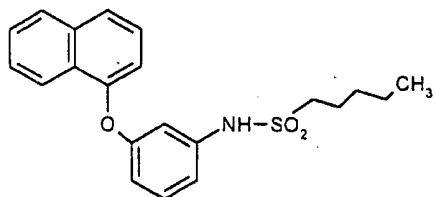
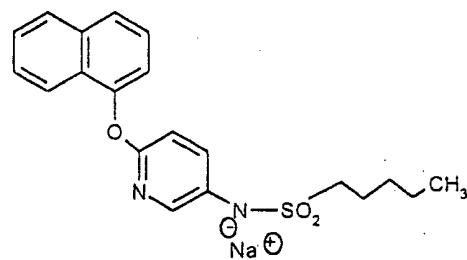
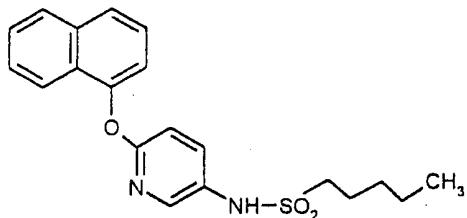
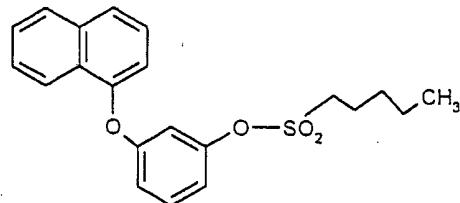
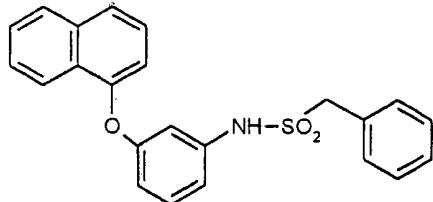
R<sup>2</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl, durch einen Rest der Formel -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> oder durch Phenyl oder durch Pyridyl substituiert ist, die ihrerseits durch Brom oder Chlor substituiert sein können,

20

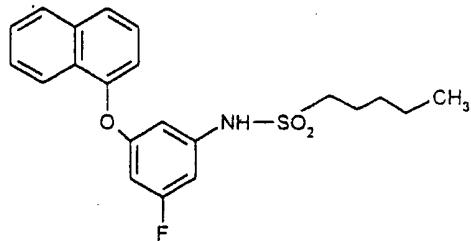
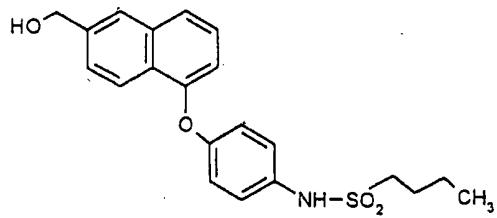
und deren Salze.

- 270 -

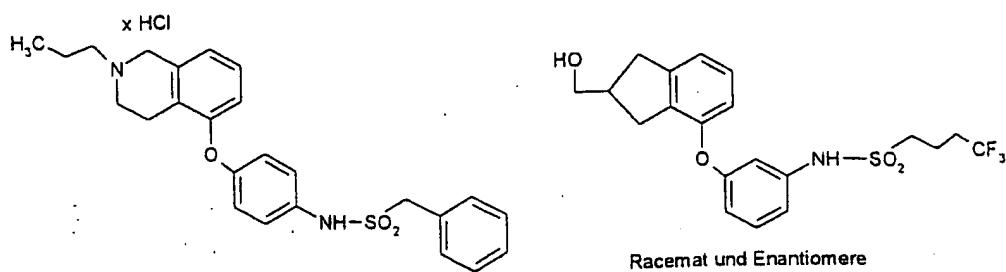
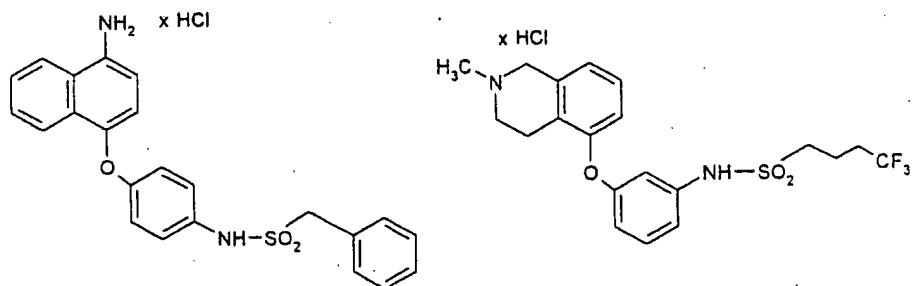
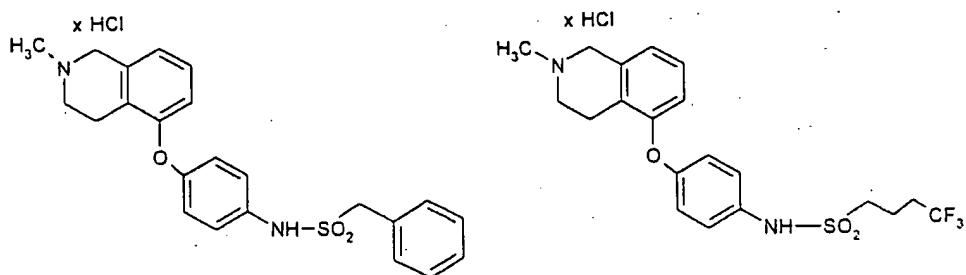
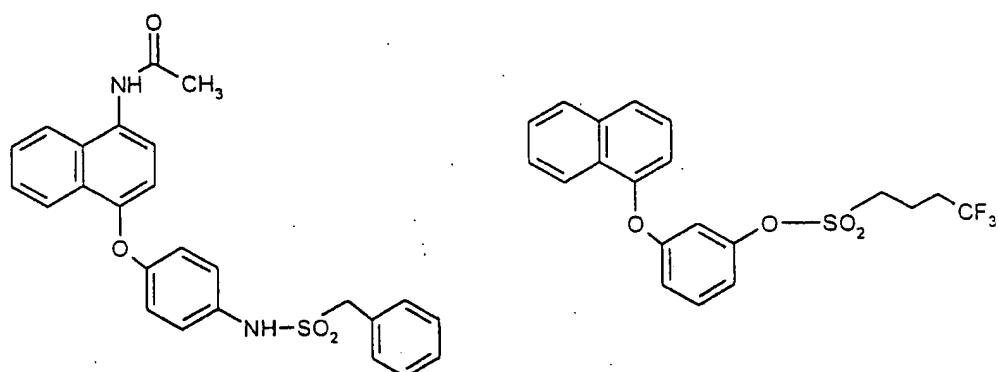
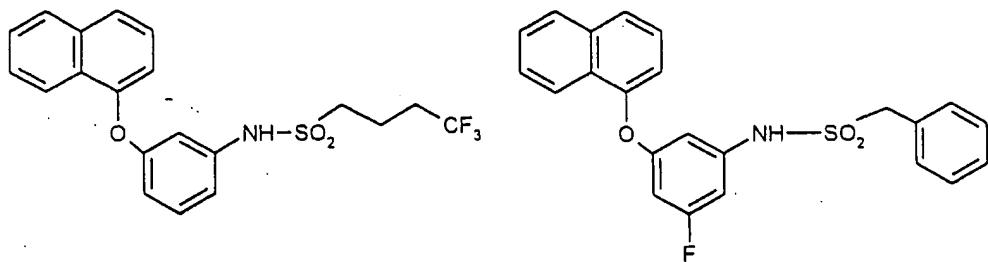
6. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, der folgenden Formeln:



Racemat und Enantiomere

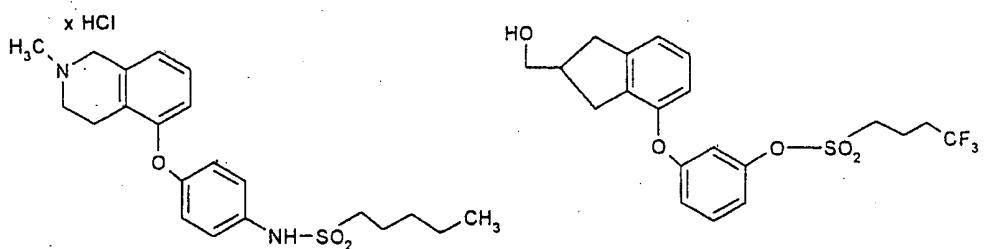
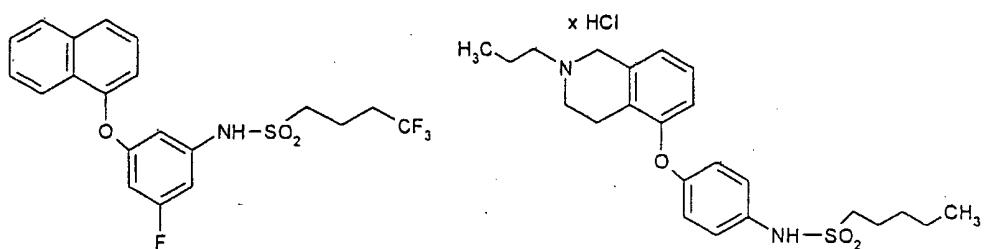
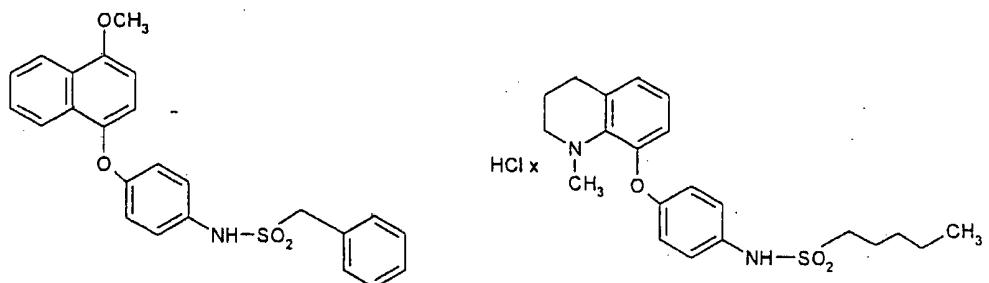


- 271 -

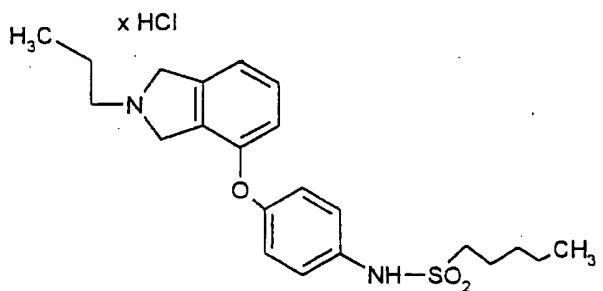


Racemat und Enantiomere

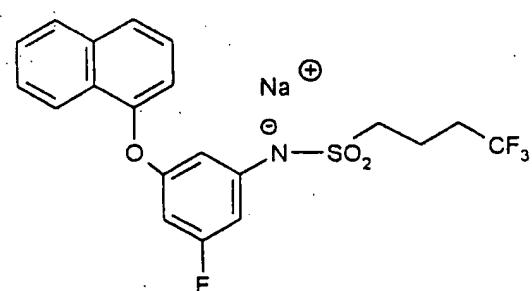
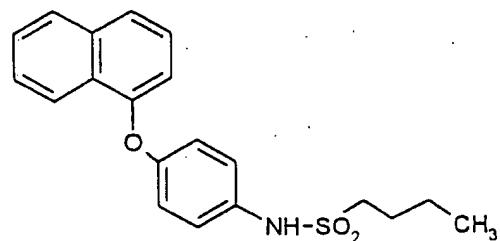
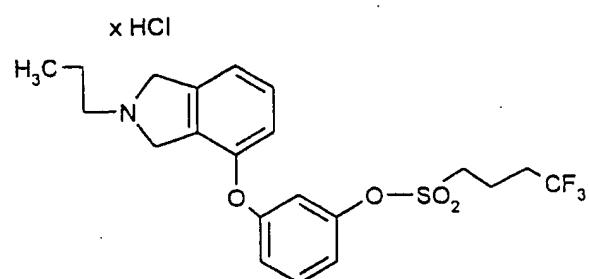
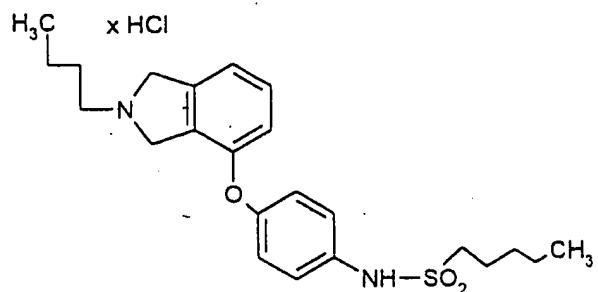
- 272 -



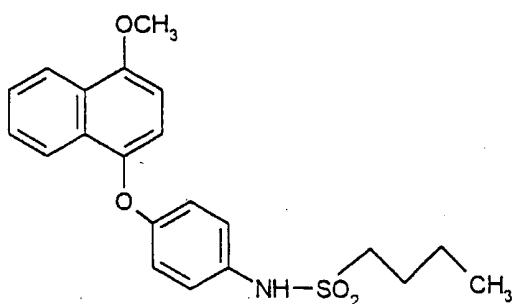
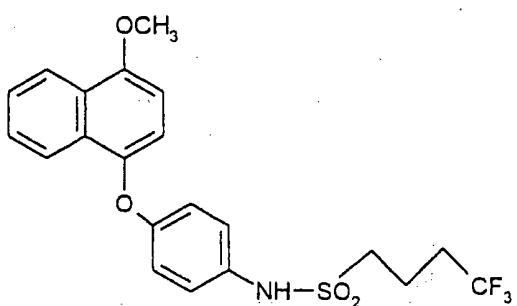
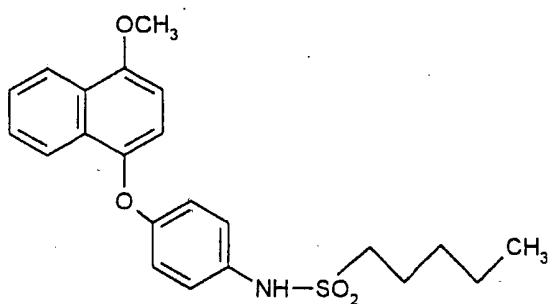
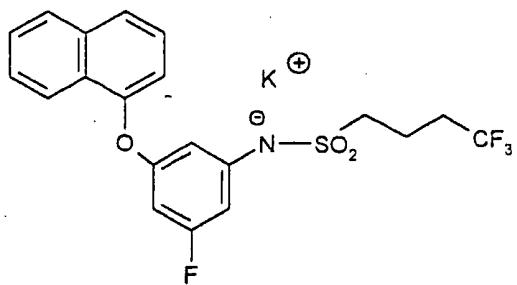
Racemat und Enantiomere



- 273 -



- 274 -



- 5      7. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nach irgend-einem der Ansprüche 1 bis 6,

- 275 -

worin

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

$R^1\text{-}A\text{-}D\text{-}E\text{-}G\text{-}M\text{-}H$  (II)

in welcher

5  $R^1$ , A, D, E und G die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und

M für Sauerstoff oder  $\text{-N}(R^{32})\text{-}$  steht und

$R^{32}$  Wasserstoff oder  $(C_1\text{-}C_4)\text{-Alkyl}$  ist,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

$R^{33}\text{-}Q\text{-}R^2$  (III)

10 in welcher

$R^2$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

$R^{33}$  für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Iod steht,

Q für einen Rest der Formel  $\text{-SO}_2\text{-}$ ,  $\text{-SO}\text{-}$ ,  $\text{-CO}\text{-}$ ,  $\text{-P(O)(OR^{27})-}$  oder eine Einfachbindung steht,

15 worin

$R^{27}$  die oben angegebene Bedeutung hat,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

$R^1\text{-}A\text{-}D\text{-}E\text{-}G\text{-}M\text{-}Q\text{-}R^2$  (Ia)

in welcher

- 276 -

$R^1$ , A, D, E, G, M, Q und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

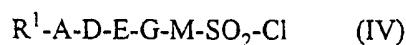
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden

oder

5 [B] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

zunächst mit Chlorsulfonsäuretrialkylsilylester, vorzugsweise Chlorsulfonsäuretrimethylsilylester, umgesetzt werden, mit einer Säure versetzt werden und dann mit einem Chlorierungsmittel, vorzugsweise Phosphorpentachlorid, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)

10

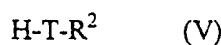


in welcher

$R^1$ , A, D, E, G und M die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

15



in welcher

$R^2$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

T für Sauerstoff oder Stickstoff steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

20



in welcher

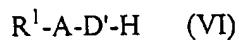
- 277 -

R<sup>1</sup>, A, D, E, G, M, T und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Bzl-NEt<sub>3</sub>+Cl<sup>-</sup> und einer Base, umgesetzt werden

oder

5 [C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

R<sup>1</sup> und A die oben angegebene Bedeutung haben und

D' für Sauerstoff, Schwefel oder -N(R<sup>9</sup>)- steht und

10 R<sup>9</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

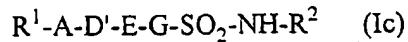


in welcher

E, G und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und

15 R<sup>34</sup> für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic)



in welcher

20 R<sup>1</sup>, A, D', E, G und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

- 278 -

umgesetzt werden,

oder

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)

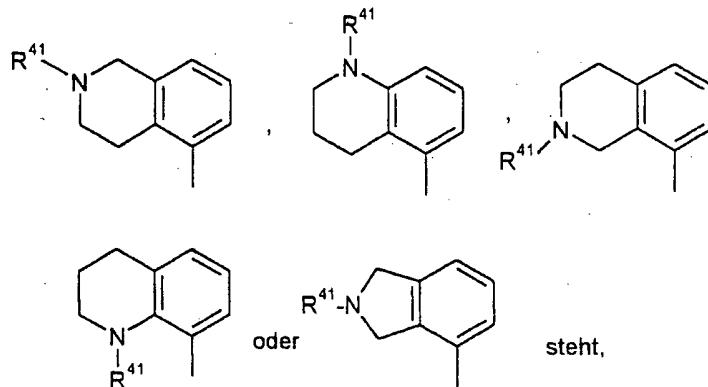


5

in welcher

A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und

R<sup>37</sup> für einen Rest der Formel



worin

10 R<sup>41</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,

mit Chlorameisensäureester, vorzugsweise Chlorameisensäure-1-(1-chlor)-ethylester oder Chlorameisensäuremethylester, und anschließend mit Alkoholen, bevorzugt Methanol, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

15

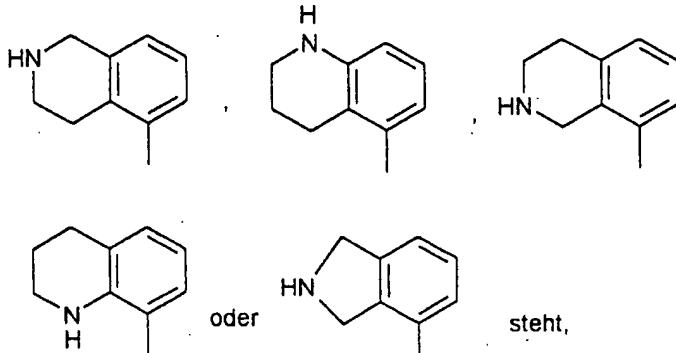


in welcher

- 279 -

A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und

R<sup>38</sup> für einen Rest der Formel



umgesetzt werden

5

oder

[E] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Ketonen oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Aldehyden in Gegenwart eines Reduktionsmittels, vorzugsweise Natriumcyanoborhydrid, gegebenenfalls in der Gegenwart einer Säure zu Verbindungen der allgemeinen Formel (If)

10

R<sup>39</sup>-A-D-E-G-L-R<sup>2</sup> (If)

in welcher

A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und

R<sup>39</sup> für (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,

umgesetzt werden

15

oder

- 280 -

[F] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

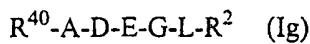


in welcher

5  $R^3$  die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat,

$R^{35}$  für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen steht,

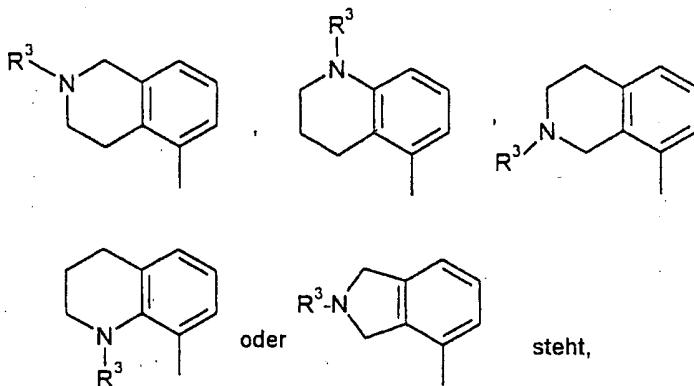
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel ( $Ig$ )



10 in welcher

A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und

$R^{40}$  für einen Rest der Formel



worin

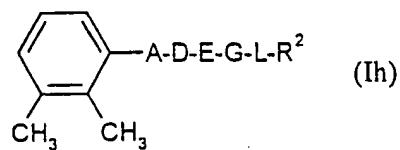
15  $\mathbb{R}^3$  die oben angegebene Bedeutung hat,

- 281 -

umgesetzt werden,

oder

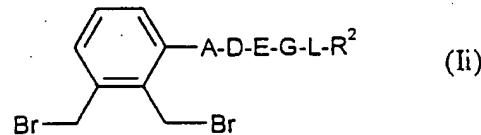
[G] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ih)



5 in welcher

A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

durch radikalische Bromierung, beispielsweise mit N-Bromsuccinimid, in einem inerten Lösungsmittel in Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

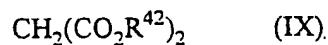


10 in welcher

A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

übergeführt werden,

und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) oder (X)



15  $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^3$  (X)

in welchen

$\text{R}^{42}$  für ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-Alkyl steht und

- 282 -

$R^3$  die oben angegebene Bedeutung hat,

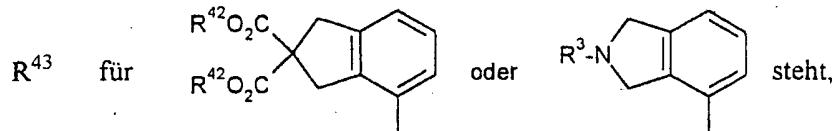
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ij)

$R^{43}\text{-A-D-E-G-L-R}^2$  (Ij)

5

in welcher

A, D, E, G, L und  $R^2$  die oben genannte Bedeutung haben und



worin

$R^{42}$  und  $R^3$  die oben genannte Bedeutung haben,

10

umgesetzt werden,

und gegebenenfalls die oben aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden eingeführt und derivatisiert werden,

15

und im Fall D ist =  $\text{-SO-}$  oder  $\text{-SO}_2\text{-}$  ausgehend von den entsprechenden Thioethern (D = S) eine Oxidation nach üblichen Methoden durchgeführt wird,

und im Fall der Ammoniumverbindungen ausgehend von den entsprechenden Aminen eine Alkylierung durchgeführt wird.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

$R^1\text{-A-D-E-G-M-H}$  (II)

20

in welcher

- 283 -

R<sup>1</sup>, A, D, E, G und M die in den Ansprüchen 1 und 7 angegebenen Bedeutungen haben.

9. Verbindungen gemäß Anspruch 8,

in welcher

5 R<sup>1</sup>, A, D, E und G die in Anspruch 5 genannten Bedeutungen haben und  
M die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung hat.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

R<sup>1</sup>-A-D-E-G-M-H (II)

in welcher

10 R<sup>1</sup>, A, D, E und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und  
M die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung hat,

worin

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

R<sup>1</sup>-A-D'-H (VI)

15 in welcher

R<sup>1</sup>, A und D' die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)

R<sup>44</sup>-E-G-NO<sub>2</sub> (XI)

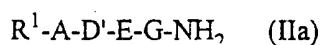
in welcher

- 284 -

E und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und

R<sup>44</sup> eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, ist,

5 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden und anschließend mit üblichen Reduktionsmitteln, vorzugsweise H<sub>2</sub>/Pd/C in einem inerten Lösemittel oder mit Hydrazinhydrat, Pd/C, gegebenenfalls unter gleichzeitiger Hydrogenierung von (C-C)-Mehrfachbindungen, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa)



in welcher

10 R<sup>1</sup>, A, D', E und G die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden,

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IIb)



15 in welcher

R<sup>1</sup>, A, D, E und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einem Nitrosierungsmittel, bevorzugt einer wäßrigen Lösung von Schwefelsäure und Natriumnitrit und anschließender Erwärmung, bevorzugt auf 60 bis 100°C, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIc)



in welcher

R<sup>1</sup>, A, D, E und G die oben genannte Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

- 285 -

oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)

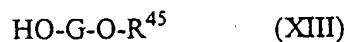


in welcher

5       $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat und

$R^{36}$  für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Brom, steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)

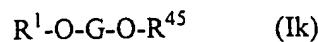


10      in welcher

G die oben angegebene Bedeutung hat und

15       $R^{45}$  für ( $C_1-C_6$ )-Alkyl, bevorzugt Methyl, steht,

in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Dimethylformamid oder Pyridin, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, bevorzugt Kaliumcarbonat, und gegebenenfalls in Anwesenheit von Kupfer (I/II)-Salzen, bevorzugt Kupfer (II)-Oxid oder Kupfer (I)-Iodid, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 200°C, bevorzugt 80 bis 150°C und Normaldruck zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ik)

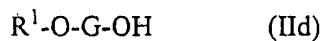


20      in welcher

$R^1$ , G und  $R^{45}$  die oben genannte Bedeutung haben,

- 286 -

umgesetzt werden und anschließend in Gegenwart einer Säure, bevorzugt Bromwasserstoffsäure, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IId)



reagiert werden

5                oder

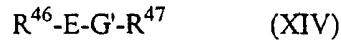
[D]      Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

$R^1$ , A und  $D'$  die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben,

10                mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)



in welcher

$R^{46}$  die für  $R^{36}$  angegebene Bedeutung hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

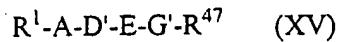
15                E die oben genannte Bedeutung hat,

G' für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe Schwefel, Stickstoff und/oder Sauerstoff steht, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen, oder verschiedenen Substituenten wie im Anspruch 1 für G definiert substituiert sein kann und

20                 $R^{47}$  für Halogen, bevorzugt für Chlor oder Brom, steht,

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (XV)

- 287 -



in welcher

$R^1$ , A, D', E, G' und  $R^{47}$  die oben genannte Bedeutung haben,

5 in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden und anschließend mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak in die entsprechenden freien Amine der allgemeinen Formel (IIe)

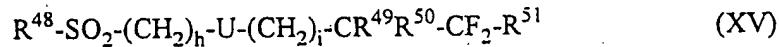


in welcher

$R^1$ , A, D', E und G' die oben genannte Bedeutung haben,

10 transformiert wird.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



worin

$R^{48}$  eine Abgangsgruppe ist,

15 U Sauerstoff oder eine Einfachbindung ist,

$R^{49}$  und  $R^{50}$  gleich oder verschieden sind und H, F, Cl oder  $CF_3$  bedeuten,

$R^{51}$  H, F, Cl oder Br ist,

h eine Zahl 1 oder 2 ist und

i eine Zahl 0 oder 1 ist,

20 mit Ausnahme der Verbindungen, worin

U eine Einfachbindung ist,

R<sup>49</sup> und R<sup>50</sup> gleich sind und H oder F bedeuten und

R<sup>51</sup> F bedeutet,

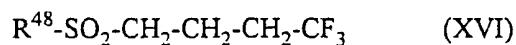
und mit Ausnahme der Verbindungen, worin

5 U Sauerstoff ist,

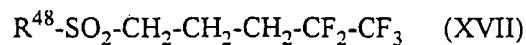
R<sup>49</sup> oder R<sup>50</sup> Cl bedeutet und

i O bedeutet.

12. Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) und (XVII)



10 oder



worin

R<sup>48</sup> eine Abgangsgruppe ist.

13. Verbindungen nach Ansprüchen 11 und 12 worin R<sup>48</sup> Chlor ist.

15 14. Pharmazeutische Zusammensetzung, die als aktiven Bestandteil mindestens eine Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 in Zusammensetzung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten umfaßt.

20 15. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Medikament in der Behandlung von Menschen und Tieren.

- 289 -

16. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 für die Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und/oder Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.
- 5 17. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 für die Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und/oder Behandlung von cerebralen Ischämien und Schädel/Hirn-Trauma.
- 10 18. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung von Schmerzzuständen, Emesis, Übelkeit, Glaukom, Asthma, Anorexie, Konvulsionen, Rheuma, Sedation und Bewegungsstörungen.
- 15 19. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung von bakteriellen oder viralen Infektionen, Autoimmunerkrankungen, entzündlicher oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen der Gelenke des Knochen- und Muskelapparates, der inneren und äußeren Organe, des zentralen Nervensystems, der Sinnesorgane und des blutbildenden Systems bei Mensch und Tier.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 98/00716

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 6	C07C311/08	C07D217/02	C07D217/04	A61K31/18	C07D209/44
	C07D213/76	C07D215/26	C07C311/10	C07C309/80	C07C309/82
	C07C43/275	C07C217/90	C07D275/02	A61K31/47	A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 261 539 A (BAYER AG) 30 March 1988 see claims; examples ---	1-4,8-10
X	US 4 931 457 A (RICHARD C. EFFLAND) 5 June 1990 see the whole document ---	8-10
X	DE 21 36 828 A (FARBWERKE HOECHST AG) 8 February 1973 see Page 14, Compound 11 ---	8-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 June 1998

Date of mailing of the international search report

30.06.98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/EP 98/00716

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 78, no. 21, 28 May 1973 Columbus, Ohio, US; abstract no. 135804w, S.M. SHEIN ET AL: "Preparation of phenyl ethers by condensation of aromatic bromo derivatives with phenols" page 341; XP002068305 see abstract & IZV.SIB.OTD.AKAD.NAUK.SSSR,SER. KHIM NAUK., no. 1, 1973, pages 104-107, ---	8-10
A	DE 19 42 264 A (FA UGINE KUHLMANN) 26 February 1970 cited in the application see claims ---	11
A	US 5 532 237 A (MICHEL GALLANT ET AL) 2 July 1996 see the whole document ----	1,14-19

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/ EP 98/ 00716

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: Claims 18, 19  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Observation: Although Claims 18 and 19 relate to a method of treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: None  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
See Supplemental Sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/2110
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/EP98/00716

Claim number: None

In view of the very broadly formulated markush claims, the international search was carried out in compliance with the PCT Search Guidelines (PCT/GL/2, C-III, Paragraph 2.1, 2.1 seen in connection with 3.7) and PCT Rule 33.3, i.e. during the international search, particular emphasis was placed on the inventive concept represented by the following objects in the application:

Examples. Pages 26-30

The international search is, wherever possible and justifiable, to be considered as fully to the effect that the subject matter of the claims is covered without restriction.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Jnl Application No
PCT/EP 98/00716

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 261539	A 30-03-1988	DE 3632329 A JP 63093765 A US 5093340 A US 5070096 A US 5202336 A	31-03-1988 25-04-1988 03-03-1992 03-12-1991 13-04-1993
US 4931457	A 05-06-1990	AU 5784790 A CA 2019624 A EP 0405426 A JP 3038567 A PT 94502 A	03-01-1991 28-12-1990 02-01-1991 19-02-1991 08-02-1991
DE 2136828	A 08-02-1973	AT 325024 B AU 466616 B AU 4483872 A BE 786644 A CA 990733 A CH 579017 A CS 167998 B DD 106028 A DK 143271 B EG 10760 A FI 55171 B FR 2147138 A GB 1402446 A NL 7209182 A,C SE 398229 B US 4301295 A US 4391995 A US 4238626 A ZA 7205057 A	25-09-1975 06-11-1975 24-01-1974 24-01-1973 08-06-1976 31-08-1976 28-05-1976 20-05-1974 03-08-1981 31-05-1977 28-02-1979 09-03-1973 06-08-1975 25-01-1973 12-12-1977 17-11-1981 05-07-1983 09-12-1980 25-04-1973
DE 1942264	A 26-02-1970	US 3825577 A BE 737014 A DE 1967117 A FR 1600425 A GB 1251874 A NL 6911487 A,B, US 4610829 A	23-07-1974 16-01-1970 01-09-1977 27-07-1970 03-11-1971 24-02-1970 09-09-1986

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Intern. Appl. No.

PCT/EP 98/00716

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5532237 A	02-07-1996	AU	4616696 A	04-09-1996

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Jonales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00716

<b>A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b>					
IPK 6 C07C311/08 C07D217/02 C07D217/04 A61K31/18 C07D209/44 C07D213/76 C07D215/26 C07C311/10 C07C309/80 C07C309/82 C07C43/275 C07C217/90 C07D275/02 A61K31/47 A61K31/40					
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK					
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>					
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole ) IPK 6 C07C C07D A61K					
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen					
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)					
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>					
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile				Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 261 539 A (BAYER AG) 30. März 1988 siehe Ansprüche; Beispiele				1-4, 8-10
X	US 4 931 457 A (RICHARD C. EFFLAND) 5. Juni 1990 siehe das ganze Dokument				8-10
X	DE 21 36 828 A (FARBWERKE HOECHST AG) 8. Februar 1973 siehe Seite 14 , Verbindung 11				8-10
					-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen			<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist					
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist					
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche			Absendedatum des internationalen Recherchenberichts		
19. Juni 1998			30. 06. 98		
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Bevollmächtigter Bediensteter Henry, J		

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00716

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 78, no. 21, 28.Mai 1973 Columbus, Ohio, US; abstract no. 135804w, S.M. SHEIN ET AL: "Preparation of phenyl ethers by condensation of aromatic bromo derivatives with phenols" Seite 341; XP002068305 siehe Zusammenfassung & IZV.SIB.OTD.AKAD.NAUK.SSSR,SER. KHIM NAUK., Nr. 1, 1973, Seiten 104-107,	8-10
A	DE 19 42 264 A (FA UGINE KUHLMANN) 26.Februar 1970 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche	11
A	US 5 532 237 A (MICHEL GALLANT ET AL) 2.Juli 1996 siehe das ganze Dokument	1,14-19

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00716

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. **18, 19**  
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 18, 19**  
**sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen**  
**Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich**  
**auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2.  Ansprüche Nr. **keine**  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,  
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
**siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210**
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/ EP 98/00716

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
<p>Ansprüche Nr.: keine</p> <p>Im Hinblick auf die extrem breit abgefassten Markusch Ansprüche wurde die Internationale Recherche unter Berücksichtigung der PCT Richtlinien für die Recherche (PCT/GL/2, C-III, Paragraph 2.1, 2.3 in Zusammenhang mit 3.7 gesehen) und Regel 33.3 PCT durchgeführt, d.h. bei der Durchführung der internationalen Recherche wurde besonderes Gewicht auf das erforderliche Konzept gelegt, das durch folgende Gegenstände der Anmeldung repräsentiert sind: Beispiele. Seiten 26-30 Die internationale Recherche ist, soweit das möglich und vertretbar war, als vollständig dahingehend anzusehen, dass die Gegenstände der Ansprüche uneingeschränkt umfasst sind.</p>	

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte.	nales Aktenzeichen
PCT/EP 98/00716	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 261539	A	30-03-1988		DE 3632329 A JP 63093765 A US 5093340 A US 5070096 A US 5202336 A		31-03-1988 25-04-1988 03-03-1992 03-12-1991 13-04-1993
US 4931457	A	05-06-1990		AU 5784790 A CA 2019624 A EP 0405426 A JP 3038567 A PT 94502 A		03-01-1991 28-12-1990 02-01-1991 19-02-1991 08-02-1991
DE 2136828	A	08-02-1973		AT 325024 B AU 466616 B AU 4483872 A BE 786644 A CA 990733 A CH 579017 A CS 167998 B DD 106028 A DK 143271 B EG 10760 A FI 55171 B FR 2147138 A GB 1402446 A NL 7209182 A,C SE 398229 B US 4301295 A US 4391995 A US 4238626 A ZA 7205057 A		25-09-1975 06-11-1975 24-01-1974 24-01-1973 08-06-1976 31-08-1976 28-05-1976 20-05-1974 03-08-1981 31-05-1977 28-02-1979 09-03-1973 06-08-1975 25-01-1973 12-12-1977 17-11-1981 05-07-1983 09-12-1980 25-04-1973
DE 1942264	A	26-02-1970		US 3825577 A BE 737014 A DE 1967117 A FR 1600425 A GB 1251874 A NL 6911487 A,B, US 4610829 A		23-07-1974 16-01-1970 01-09-1977 27-07-1970 03-11-1971 24-02-1970 09-09-1986

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00716

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5532237 A	02-07-1996	AU 4616696 A	04-09-1996
		CA 2211836 A	22-08-1996
		WO 9625397 A	22-08-1996
		EP 0809630 A	03-12-1997

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**